ADAM MACHADO ELVINO DARROS

# Antimicrobiene In Pediatrie

CONSULTARE RAPIDĂ

© Artmed Editora SA, 2006

Copertă: Tatiana Sperhacke
Pregătirea manuscrisului: Carla Bigliardi
Lectură finală: Bianca Zanini
Supraveghere editorială: Heloísa Stefan
Design grafic și publicare electronică: TIPURI de design grafic editorial

Toate drepturile rezervate pentru publicarea în portugheză
ARTMED® PUBLISHING SA
Bulevardul Jerônimo de Ornelas, 670 - Santana
90040-340 Porto Alegre RS
Telefon (51) 3027-7000 Fax (51) 3027-7070

Duplicarea sau reproducerea acestui volum, în întregime sau parțial, sub orice formă sau prin orice mijloace (electronice, mecanice, înregistrare, fotocopiere, distribuire pe Web și altele), este interzisă fără permisiunea expresă a Editurii.

São Paulo
Av. Angélica, 1091 - Higienópolis
01227-100 São Paulo SP
Telefon (11) 3665-1100 Fax (11) 3667-1333

Serviciu Clienți 0800 703-3444

TIPĂRIT *ÎN BRAZILIA*

# AUTORI

**Adam Machado**
Medic pediatru specializat în boli infecțioase. Consultant pentru Agenția Națională de Supraveghere a Sănătății și Institutul de Cancer pentru Copii din Porto Alegre. Medic în cadrul Serviciului de Control al Infecțiilor al Spitalului Independência al Universității Luterane din Brazilia. Master în Pediatrie de la Universitatea Federală din Rio Grande do Sul.

**Elvino Barros**
Profesor asociat în cadrul Departamentului de Medicină Internă al Facultății de Medicină a Universității Federale din Rio Grande do Sul.

**Gilmar Moreschi**
Medic pediatru. Medic la Centrul de Vaccinare Previne.

**Juárez Cunha**
Medic pediatru. Specialist în Terapie Intensivă Pediatrică. Intensivist la Secția de Terapie Intensivă Pediatrică a Spitalului de Clinici din Porto Alegre. Medic la Departamentul Municipal de Sănătate din Porto Alegre. Medic la Centrul de Vaccinare Previne.

**Lenita Simões Krebs**
Medic pediatru. Medic la Centrul de Vaccinare Previne.

**Roberto Valdez**
Medic pediatru. Medic la Centrul de Vaccinare Previne.

# PREFAŢĂ

Această carte a fost creată pornind de la constatarea că nu exista un text în limba portugheză, destinat pediatrilor, care să acopere toate antimicrobienele disponibile pe piața națională într-un format practic și obiectiv, căutând soluții la întrebările cotidiene. Ideea principală a fost de a dezvolta o carte mică, ușor de transportat, dar mai presus de toate, ușor de consultat și care să răspundă cu adevărat la întrebările care apar constant. Care este doza? Care sunt prezentările? Pătrunde în lichidul cefalorahidian? Cum se ajustează dozele la pacienții cu funcție renală sau hepatică redusă? Există interacțiuni medicamentoase? Reacții adverse? Aceste și altele au fost abordate, prin cercetări științifice riguroase și multe ore de ajustare a textului pentru a asigura că informațiile au fost clare și concise. Sperăm că rezultatul satisface publicul nostru țintă și ajută la îngrijirea copiilor cu boli infecțioase, a căror recuperare este obiectivul comun al autorilor și cititorilor acestei cărți. Criticile și sugestiile sunt binevenite, deoarece ne vor permite să îmbunătățim edițiile viitoare.

Apreciem încurajările primite de la editorii noștri, în special de la Celso Kiperman, care ne spunea de mult timp că trebuie să scriem această carte.

De asemenea, le mulțumim colegilor noștri pediatri și de boli infecțioase din Brazilia, care ne-au inspirat de-a lungul anilor și ne-au încurajat să creștem prin lupta lor, cunoștințele lor și dăruirea lor față de pacienții lor.

ADÍO MACHADO
ELVINO BARROS

# REZUMAT


1 **IMUNIZĂRI/11**
Juárez Cunha
Lenita Simões Krebs Gilmar Moreschi
Roberto Valdez

2 **PRINCIPII DE BAZĂ ALE UTILIZĂRII ANTIMICROBIENELOR / 57**
Adão Machado Elvino Barros

**Antimicrobiene în timpul sarcinii și alăptării /65** Adão Machado

**ANTIMICROBIALE PROFILACTICE / *IT***
Adam Machado Elvino Barros

5. **Utilizarea topică a antimicrobienelor / 93**
Adam Machado

6. **CLASIFICAREA PRINCIPALELOR BACTERII, FUNGII ȘI VIRUȘURI/103**
Elvino Barros Adão Machado

7 **REZISTENTĂ BACTERIANĂ/109**
Adam Machado Elvino Barros

**PRINCIPALELE GRUPE FARMACOLOGICE /121**
Adam Machado Elvino Barros

**ANTIMICROBIENE DEAaZ/145**
Adam Machado Elvino Barros

**INDEX / 291**

# IMUNIZĂRI

JUAREZ CUNHA LENITA
GILMAR SIMÕES KREBS
MORESCHI ROBERTO
VALDEZ

## INTRODUCERE

În domeniul medicinei, în ultimele decenii s-au înregistrat progrese considerabile, iar acest lucru nu este diferit în ceea ce privește medicina preventivă, care include imunobiologice. Numărul mare de produse noi, eficiente și sigure care au fost deja dezvoltate sau sunt în curs de dezvoltare este demn de remarcat, la fel ca și viteza cu care utilizarea lor s-a răspândit în întreaga lume. Din păcate, vaccinurile recent aprobate pentru utilizare, cum ar fi vaccinul pneumococic conjugat și în curând vaccinul rotavirus, nu sunt încă disponibile pentru acele populații care ar beneficia cu siguranță cel mai mult, deoarece sunt încă foarte scumpe.

În țara noastră, Programul Național de Imunizare (PNI) și-a sărbătorit cea de-a 30-a aniversare în 2003, iar noi avem mai multe motive de sărbătoare: programul a contribuit la reducerea inegalităților regionale și sociale, schemele de vaccinare încorporează treptat noi vaccinuri, iar acoperirea vaccinală rămâne constant ridicată, cu utilizarea a 23.000 de puncte de vaccinare (130.000 în timpul campaniilor). Pe lângă realizările PNI, se remarcă și Programul Național de Autosuficiență în Imunobiologice (PASNI), implementat strategic în 1980. În 2003, s-a atins pragul de 77% din imunobiologicele utilizate fiind de origine națională, cu un control riguros al calității. De asemenea, este foarte important de subliniat faptul că toate vaccinurile eliberate de Ministerul Sănătății (MS), indiferent de costul lor, sunt oferite gratuit, pentru cazuri selectate, la cele 36 de Centre Speciale de Referință Imunobiologică (CRIE) distribuite în întreaga țară. Consultați lista site-urilor web la sfârșitul acestui capitol.

Vom discuta principalele prezentări ale imunobiologicelor aprobate pentru utilizare în Brazilia, atât cele disponibile în clinici private și CRIE-uri (Centre Speciale de Referință Imunobiologică), cât și cele furnizate în mod curent de sistemul public de sănătate. Este important de reținut că, conform reglementărilor actuale ale Ministerului Sănătății, imunobiologicele sunt identificate prin denumirea generică și nu mai prin denumirea comercială.

Sperăm că informațiile conținute în acest capitol vor contribui la îmbunătățirea indicațiilor pentru utilizarea imunobiologicelor.

## LABORATOARE PRODUCĂTOARE

» Laboratoare publice: Bio-Manguinhos/FIOCRUZ, Fundația Ataulpho de Paiva - FAR, Fundația Ezequiel Dias — FUNED , Industriile Chimice ale statului Goiás

- IQUEGO, Institutul de Biologie a Armatei - IBEX, Institutul Butantan, Institutul Tehnologic Paraná - TECPAR, Institutul Vital Brazil - IVB și Institutul Național pentru Controlul Calității în Sănătate - INCQS, care efectuează controlul calității imunobiologicelor utilizate în țară.

» Laboratoare private: Baxter, Behring, Centeon, Chiron, GlaxoSmithKline, Immuno, Sanofi Pasteur, CSL, Merck Sharp & Dohme și Wyeth.

## CONCEPTE

Vaccinare: administrarea oricărui vaccin.

Imunizare: procesul de inducere a imunității prin administrarea de antigeni sau anticorpi. O persoană se poate imuniza în două moduri: imunizare activă sau pasivă.

- Imunizare activă: o situație în care o persoană este stimulată să dezvolte anticorpi prin inocularea unui microorganism întreg, a unei părți a acestuia sau a unui produs modificat al acestuia. Vaccinurile cu bacterii sau virusuri întregi pot conține microorganisme vii (atenuate) sau moarte (inactivate). Unii dintre acești agenți vor conferi imunitate completă pe viață, în timp ce alții vor oferi protecție parțială, necesitând doze de rapel.
- Imunizare pasivă: administrarea de anticorpi produși exogen pentru protecție temporară. Persoanele expuse la anumiți agenți infecțioși sau care pot intra în contact cu aceștia primesc anticorpi preformați de origine umană sau animală, cu scopul de a preveni sau atenua o potențială boală.

» Seroconversie: apariția în ser a unor anticorpi specifici ca răspuns la vaccinare.

» Vaccin combinat: un vaccin compus din antigene diferiți în aceeași prezentare.

» Vaccin conjugat: un vaccin care combină un antigen polizaharidic cu o proteină, obținând un răspuns dependent de timus și, prin urmare, capabil să inducă memorie imunologică.

» Vaccin recombinant: un vaccin obținut prin inginerie genetică prin inserarea genei care produce proteina imunogenă într-un microorganism.

## ÎNTREȚINEREA VACCINULUI

Controlul strict al temperaturii vaccinurilor de la originea lor în laboratorul de fabricație până la consumatorul final, inclusiv toate etapele de manipulare și transport – așa-numitul lanț frigorific – este esențial pentru păstrarea eficacității acestor produse. Vaccinurile cu componente vii sunt mai sensibile la temperaturi ridicate, în timp ce altele își pot pierde eficacitatea din cauza căldurii sau a congelării. Ca regulă generală, produsele trebuie păstrate între 2 și 8°C.

### Calendarul de imunizare

Vezi tabelul 1.1.

## LOCURI DE APLICARE

Se recomandă utilizarea mușchiului lateral anterior al coapsei pentru injecțiile intramusculare (IM) la copiii sub doi ani, iar a mușchiului deltoid de la această vârstă încolo. Administrarea vaccinurilor în regiunea fesieră trebuie evitată la orice vârstă.

Imunoglobulinele trebuie administrate în mușchii mari, de preferință în regiunea fesieră. Vaccinurile subcutanate (SC) se administrează în general în regiunea deltoidă, deși se poate utiliza orice alt loc. Vaccinurile și imunoglobulinele discutate în acest capitol nu pot fi administrate intravenos.

## SCHIMB DE VACCINURI

Produse provenite de la laboratoare diferite pot fi utilizate pentru a completa schema de imunizare împotriva difteriei, tetanosului, Haemophilus influenzae tip b și hepatitei B. Pentru alte vaccinuri, ori de câte ori este posibil, trebuie utilizate vaccinuri de la același producător. Dacă aceste informații nu sunt cunoscute, se poate utiliza produsul disponibil.

### Administrarea simultană a mai multor vaccinuri

Majoritatea vaccinurilor pot fi administrate simultan în locuri diferite fără creșterea reacțiilor adverse sau scăderea eficacității. Excepție:

- Vaccinurile cu virusuri vii, dacă nu sunt administrate în aceeași zi, trebuie administrate la un interval minim de 4 săptămâni. Vaccinul oral antipoliomielitic atenuat (OPV) și vaccinul antifebril tifoid (Ty21a) nu respectă această regulă și pot fi administrate la orice interval în comparație cu alte vaccinuri cu virusuri vii.

### Interferența cu testul la tuberculină

Vaccinul împotriva rujeolei (monovalent sau combinat) poate suprima temporar testul cutanat la tuberculină (PPD). Testul trebuie efectuat înainte de administrarea vaccinului, în același timp cu vaccinul sau la 4 până la 6 săptămâni după acesta.

## ÎNTÂRZIEREA SAU UITAREA LUIREA DOZELOR

Nu este necesară reluarea schemelor de vaccinare, ci doar completarea acestora. Persoanele care nu au primit vaccinuri la momentul potrivit și a căror utilizare este încă indicată ar trebui să le primească, respectând programul descris în textele specifice pentru fiecare vaccin.

Calendarul de imunizare Dragonball 1.1

**Rutină**

| **Idade** | |
|---|---|
| | **BCG, hepatita B** |
| RN | **Hepatita B** |
| 1 mês | **Poliomielită, difterie, tetanos și tuse convulsivă, Haemophilus influenzae,** |
| 2 meses | pneumococ 7- |
| | Valente, meningococ C* |
| 4 meses | **Poliomielită, difterie, tetanos și tuse convulsivă, Haemophilus influenzae,** |
| | pneumococ 7- |
| | Valente, meningococ C |
| 6 meses | |
| | **Poliomielită, difterie, tetanos și tuse convulsivă, Haemophilus influenzae tip b, hepatită** |
| 9 meses | **B,** pneumococ 7-valent, meningococ C [+] , gripă* |
| | **Febră galbenă** |
| 12 meses | |
| | **Rujeolă, rubeolă și oreion,** varicelă, hepatită A |
| 15 meses | |
| | **Poliomielită, difterie, tetanos și tuse convulsivă,** Haemophilus influenzae, |
| | pneumococ 7- |
| 18 meses | curajos |
| 4 a 6 anos | |
| | Hepatita A |
| 6 a 10 anos | **Difterie, tetanos, tuse convulsivă, rujeolă, rubeolă și oreion.** |
| 11 a 19 anos§ | **BCG** |

**Difterie și tetanos.** Verificați sensibilitatea la hepatita B, rujeolă, rubeolă II și oreion, precum și la varicelă.

Cu caractere aldine: vaccinuri recomandate ca rutină de Ministerul Sănătății.

[1] Vaccinul antimeningococic C este recomandat începând cu vârsta de două luni, în funcție de situația epidemiologică locală.

[2] Vaccinul meningococic C se administrează în 2 sau 3 doze, în funcție de producător, cu un interval de 2 luni între doze.

1. Vaccinul antigripal (antigripal), pe lângă indicațiile sale pentru copiii cu risc ridicat, este recomandat de Academia Americană de Pediatrie pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 23 de luni, din cauza riscului crescut de spitalizare asociat cu gripa.

4. Debutul adolescenței este un moment important pentru a evalua susceptibilitatea/imunitatea la boli. Vaccinul împotriva rujeolei și rubeolei este disponibil în sistemul public de sănătate pentru femeile cu vârsta cuprinsă între 12 și 49 de ani.

**Notă:** Această schemă se bazează pe recomandările Ministerului Sănătății, Societății Braziliene de Pediatrie și Academiei Americane de Pediatrie. Indicațiile și contraindicațiile pentru fiecare vaccin pot modifica adesea utilizarea recomandată în schema de rutină. Consultați textul specific pentru detalii despre fiecare vaccin.

## Status imun necunoscut sau îndoielnic.

Sunt necesare teste de laborator sau revaccinare. Vaccinarea unei persoane care este deja imună, în principiu, nu prezintă riscuri.

## UTILIZAREA RECENTĂ A IMUNOGLOBULINELOR SAU A DE SÂNGE ȘI DERIVAȚII SĂI

Utilizarea imunoglobulinelor (Ig), a sângelui și a produselor din sânge poate interfera cu răspunsul la vaccinurile cu virusuri vii, în special la vaccinul împotriva rujeolei. Nu există raportări de interferență cu răspunsul la vaccinurile împotriva febrei galbene, febrei tifoide sau poliomielitei orale. Tabelul 1.2, de la pagina 18, prezintă dozele produselor și intervalele recomandate între utilizarea lor și administrarea vaccinurilor împotriva rujeolei și varicelei. Dacă vaccinurile sunt administrate în prealabil, se recomandă amânarea utilizării Ig, sângelui și produselor din sânge cu 2 săptămâni. Dacă nu este posibil să se aștepte această perioadă, vaccinul trebuie repetat, respectând intervalul recomandat.

## REACȚII ADVERSE

După utilizarea imunobiologicelor, pot apărea reacții adverse, de la ușoare la severe (rare). Cele mai frecvente și comune reacții la majoritatea produselor sunt durerea locală, edemul, eritemul, indurația și febra, care se pot manifesta la câteva ore după administrarea vaccinului și pot persista timp de 48 de ore sau mai mult. Indiferent de severitatea reacțiilor adverse, acestea trebuie raportate unității medicale unde a fost administrat vaccinul.

Sincopa, numită și reacție vasovagală, este o afecțiune care poate apărea după vaccinare. Este cauzată de o reacție emoțională care stimulează sistemul nervos autonom, urmată de o perioadă de hipotensiune arterială cu debut brusc și pierdere temporară a conștienței. Dacă apare, pacientul trebuie observat până la dispariția simptomelor.

Echipa care administrează produse imunobiologice trebuie să fie instruită să recunoască și să trateze reacțiile alergice, în special anafilaxia, care este rară. Apariția anafilaxiei după o doză anterioară contraindică utilizarea ulterioară a vaccinului și/sau a componentelor acestuia.

În cazurile de anafilaxie, urmați ABC-ul resuscitării: permeabilitatea căilor respiratorii, respirație, circulație. Adrenalina este medicamentul pentru administrare imediată, în soluție apoasă 1:1000, doză de 0,01 ml/kg, s.c. sau i.m., care poate fi repetată la fiecare 10 până la 20 de minute.

## PRECAUȚII ȘI CONTRAINDICAȚII

În general, o reacție alergică severă sau anafilaxie în urma unei administrări anterioare a oricărui produs imunobiologic contraindică utilizarea ulterioară a acestuia. O excepție o reprezintă vaccinul antirabic, pentru care, din cauza gravității afecțiunii, nu există contraindicații.

Se recomandă evitarea administrării oricărui produs imunobiologic în prezența bolilor acute și a febrei mari și evaluarea raportului risc-beneficiu. La persoanele imunocompromise, vaccinurile cu componente vii atenuate sunt în general contraindicate. Persoanele cu trombocitopenie severă sau tulburări de coagulare care pot contraindica injecțiile intramusculare trebuie să primească produse imunobiologice pe cale subcutanată (SC) (dacă această cale de administrare este aprobată de producător, consultați prospectul produsului). Consultați secțiunea de contraindicații din textele specifice fiecărui vaccin.

# SITUAȚII SPECIALE

## PREMATUR

Se recomandă ca majoritatea vaccinurilor să fie administrate în dozele obișnuite și în funcție de vârsta cronologică pentru sugarii prematuri. Așteptați până când copilul atinge 2 kg pentru a administra vaccinurile BCG și hepatita B (dacă mama este HBsAg negativ). Indiferent de greutate, dacă testul matern pentru HBsAg este pozitiv, necunoscut sau nu poate fi determinat rapid, nou-născutul trebuie să primească vaccinul împotriva hepatitei B și imunoglobulina umană pentru hepatita B (HBIG) în primele 12 ore de viață, completând schema ulterior. Dacă, la primirea primei doze, nou-născutul cântărește mai puțin de 2 kg, administrați un total de 4 doze la intervale de 0, 1, 2 și 6 luni. Ori de câte ori mama este HBsAg pozitiv, sugarul trebuie testat pentru anti-HBs la 1-2 luni după finalizarea schemei de vaccinare. În ceea ce privește vaccinul antipoliomielitic, dacă copilul este încă spitalizat la vârsta de două luni, utilizați vaccinul inactivat în locul vaccinului oral (virus viu) pentru a preveni transmiterea în spital. Sugarii prematuri care dezvoltă boli pulmonare cronice și contacții acestora ar trebui să primească vaccinul antigripal anual, începând după vârsta de șase luni.

## GESTAŢIE

Nu s-a demonstrat că vaccinurile utilizate în prezent, inclusiv vaccinurile cu virusuri vii, pot cauza probleme fătului. Ca măsură de precauție, se recomandă ca femeile însărcinate să fie vaccinate numai atunci când se știe că sunt sigure și când există o probabilitate mare de expunere la boală, iar infecția prezintă un risc pentru mamă sau făt. Se recomandă să nu rămâneți însărcinată timp de 1 lună după administrarea vaccinurilor cu virusuri vii. Vaccinurile antitetanos și difteric sunt recomandate în mod curent femeilor însărcinate și trebuie administrate devreme, cu cel mult 20 de zile înainte de data estimată a nașterii. Literatura actuală recomandă, de asemenea, vaccinul antigripal femeilor însărcinate, deoarece există o posibilitate mai mare de complicații ale bolii în timpul sarcinii. Vaccinul poate fi administrat oricând în timpul sarcinii dacă femeia însărcinată prezintă factori de risc (de exemplu, boli de inimă); în caz contrar, utilizarea sa trebuie evitată în primul trimestru de sarcină.

## ALĂPTAREA LA SÂNT

Mamele care alăptează pot fi imunizate conform calendarului de vaccinare de rutină pentru adulți.

## Imunodeficiențe

Ca regulă generală, vaccinurile inactivate și imunoglobulinele nu prezintă riscuri pentru persoanele imunocompromise. Cu toate acestea, fiecare caz trebuie evaluat individual, deoarece...

Imunosupresia poate varia în funcție de tipul bolii, de progresia acesteia și de tratamentele efectuate. Atunci când este posibil, evaluați imunitatea acestor pacienți la hepatita B, rujeolă, rubeolă, oreion și varicelă înainte de tratament, vaccinând persoanele sensibile. Utilizarea vaccinurilor în timpul terapiei imunosupresoare trebuie evitată din motive de siguranță sau din cauza răspunsului anticorpilor scăzut. Vaccinurile cu componente vii sunt contraindicate pentru majoritatea pacienților cu imunitate umorală alterată și pentru toți cei cu deficit imun celular.

Dozele mari de corticosteroizi (2 mg/kg/zi sau mai mult de prednison sau echivalent)

administrate zilnic sau în zile alternative timp de 14 zile sau mai mult contraindică utilizarea vaccinurilor care conțin agenți vii timp de până la 1 lună după terminarea tratamentului. Utilizarea corticosteroizilor topici (cutanați, aerosoli, oculari sau intraarticulari) sau sistemici, în doze mici, moderate sau mari (zilnic sau în zile alternative), dar timp de mai puțin de 14 zile, nu are ca rezultat imunosupresie. În aceste cazuri, aceste vaccinuri pot fi utilizate în siguranță.

Vaccinurile trebuie administrate, de preferință, cu 15 până la 30 de zile înainte de transplant sau de terapia imunosupresoare; pentru vaccinurile cu virusuri vii, intervalul minim este de 30 de zile. Dacă pacientul nu este vaccinat înainte de chimioterapie sau radioterapie, se recomandă așteptarea a cel puțin 3 luni după terminarea tratamentului pentru restabilirea răspunsului imun.

Contactele persoanelor imunocompromise neimunizate ar trebui să primească vaccinuri împotriva virusului gripal, poliomielitei (în formă inactivată), rujeolei, rubeolei și oreionului, hepatitei A și varicelei.

Vaccinurile care nu sunt disponibile în rețeaua de asistență medicală primară și care sunt recomandate persoanelor imunocompromise sunt disponibile la CRIE-uri (Centre Speciale de Referință pentru Imunizare). Pentru mai multe informații, consultați manualele Ministerului Sănătății: Recomandări pentru vaccinarea persoanelor infectate cu HIV și Recomandări pentru imunizarea activă și pasivă a pacienților cu neoplasme. Consultați lista site-urilor web de la sfârșitul acestui capitol.

## ASPLENIA

Pacienții cu asplenie funcțională sau anatomică prezintă un risc mai mare de bacteriemie fulminantă cauzată de germeni încapsulați, cu rate ridicate ale mortalității. Se recomandă imunizarea cu vaccinuri împotriva pneumococului, *Haemophilus influenzae* tip b (Hib) și meningococului, de preferință cu 14 zile înainte de splenectomia electivă.

## Convulsii anterioare sau antecedente familiale de convulsii

Un risc mai mare de convulsii a fost raportat în urma administrării vaccinurilor DTaP cu celule întregi, MMR sau rujeolei . Convulsiile sunt, în general, de origine febrilă și nu lasă sechele. Vaccinările ulterioare sunt contraindicate numai dacă convulsia a fost cauzată de o afecțiune neurologică progresivă. Pentru a reduce posibilitatea reacțiilor adverse, poate fi indicat vaccinul DTaP acelular în locul vaccinului cu celule întregi.

## Copii cu boli cronice fără imunosupresie

Acești copii ar trebui să primească vaccinări de rutină. Vezi tabelul 1.1 de la pagina 14. Pe lângă acestea, vezi indicațiile specifice pentru fiecare vaccin. De exemplu, în

Pentru fibroza chistică, vaccinul antigripal este recomandat anual, începând cu vârsta de șase luni.

## Imunizarea post-expunere la boli

Imunoglobulinele, dacă sunt administrate în intervalul de timp adecvat, pot preveni sau atenua manifestările clinice ale mai multor boli. Imunizarea post-expunere activă și/sau pasivă poate fi utilizată pentru hepatita A, rujeolă și varicelă (vezi tabelul 1.3), hepatita B (vezi tabelul 1.4, la pagina 25), tetanos (vezi tabelul 1.5, la pagina 30) și rabie (vezi tabelul 1.7, la pagina 50).

## ADOLESCENȚI

Revizuiți programul de vaccinare la începutul adolescenței. Actualizați următoarele vaccinuri, dacă este necesar: rujeolă, rubeolă, oreion, varicelă, hepatită B, tetanos și difterie. Administrați alte vaccinuri în funcție de situația socială, epidemiologică și sanitară locală.

**Tabelul 1.2** INTERVALE SUGERATE ÎNTRE UTILIZAREA IMUNOGLOBULINELOR, SÂNGE ȘI PRODUSE DIN SÂNGE și administrarea ulterioară a vaccinului împotriva rujeolei (monovalent sau combinat) sau a vaccinului împotriva varicelei.

| Produs | | Prin doză | Interval în luni |
|---|---|---|---|
| Imunoglobulină pentru prevenirea hepatitei A. | IM | 0,02 până la 0,06 ml/kg | 3 |
| Pentru prevenirea rujeolei | IM | 0,25 ml/kg<br>0,50 ml/kg | 5<br>6 |
| tetanos hiperimun lg (TIG) | IM | 250 UI | 3 |
| hepatita hiperimună B lg (HBIG) | IM | 0,06 ml/kg | 3 |
| LG Nipenmune Aa Raiva (Kiu) | | **ZU UI/Kg** | **4** |
| **ler hinprimiinp da varirpla-ynctpr fV7im** | | **175 I/cerneală** | **5** |
| Gastrointestinal intravenos (IVIG) | Vehiculelectric | 300-2.000 mg/kg | 8-11 |
| Globule roșii spălate | Vehicul | 10 ml/kg | 0 |
| Globule roșii acumulate | Vehicul | 10 ml/kg | 5 |
| Sânge integral | Vehicul | 10 ml/kg | 6 |
| Plasmă | Vehicul | 10 ml/kg | 7 |
| Trombocite | Vehicul | 1 unitate/5 kg | 7 |

**Tabelul 1.3 -** GHID PENTRU PROFILAXIA HEPATITEI A , RUJEOLEI ȘI VARICELEI

| Produs | Indicaţie | Intervalul de utilizare, dozajul și durata protecției. |
|---|---|---|
| ig uman | Pentru profilaxia pre-expunere hepatita A | Protecție de până la 3 luni. 0,02 ml/kg, intramuscular<br>Protecție timp de 3-5 luni: 0,06 ml/kg, IM<br>Protecție timp de 6 luni sau mai mult: 0,06 ml/kg, intramuscular. Se repetă la fiecare 5 luni. |
| | Post-expunere: Aplicați 0,02 ml/kg intramuscular în decurs de 14 zile de la contact. Protecție > 85% timp de 3 luni. | |
| | Pentru prevenirea rujeolei în perioada post-expunere | Imunocompetent (inclusiv HIV (asimptomatic)<br>Aplicați 0,25 ml/kg intramuscular între 3 și 6 zile după contact, doza maximă de 15 ml. Până la 3 zile, utilizați vaccinul pentru profilaxie post-expunere.<br>imunocompromis<br>Aplicați în termen de 6 zile de la contact 0,5 ml/kg, intramuscular, doza maximă 15 ml. |
| VZIG | Pentru prevenirea varicelei. în perioada post-expunere | Aplicați în termen de 4 zile de la Contact: 125 U/10 kg sau 1,25 ml/10 kg, intramuscular, doza minimă 125 U și maximă 625 U.<br>Protecție timp de maximum 3 săptămâni. Timp de până la 5 zile, utilizați vaccinul pentru profilaxia post-expunere la persoanele imunocompetente. |

**Notă:** Indicațiile și contraindicațiile pentru fiecare vaccin sau imunoglobulină sunt descrise în textul specific fiecăruia.

## SPECIFICITĂȚI ALE VACCINULUI /

### Vaccinul antituberculos (BCG)

**Prezentări.** Produse liofilizate. Fiole multidoză de culoare chihlimbar, conținând 1 mg (10 doze), 2 mg (20 doze) și 5 mg (50 doze). Disponibile în sistemul public de sănătate și în clinici private.

**Compoziție.** După diluare, fiecare doză (0,1 ml) conține bacili vii atenuați din

tulpinile AAoreau-Rio de Janeiro și glutamat de sodiu.

**Depozitare și aspect.** A se păstra între 2 și 8°C. După diluare, suspensia este ușor opacă, cu filamente mici care se tasează. Agitați fiola înainte de reumplerea seringii. După diluare, trebuie utilizată în termen de 6 ore, păstrând-o la frigider și ferită de lumina directă sau difuză a soarelui. Lumina artificială nu inactivează vaccinul.

**Utilizare: 0 eficacitate.** Protecție împotriva tuberculozei. În primul an de viață, prezintă eficacitate de până la 80%, în principal împotriva diseminării hematogene și a celor mai severe manifestări ale acesteia, cum ar fi meningoencefalita. Eficacitatea împotriva tuberculozei pulmonare este discutabilă. Necesitatea revaccinării este controversată. OAAS nu recomandă revaccinarea BCG, bazându-și decizia pe rezultatele studiilor care nu demonstrează protecție împotriva bolii la alte grupe de vârstă.

**Indicații.** Pentru toți nou-născuții cu greutatea de cel puțin 2 kg și pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 10 ani (revaccinare). Este obligatorie pentru sugarii cu vârsta sub un an, conform Ordonanței 452 a AAS, din 6 decembrie 1976. Indicată pentru profesioniștii din domeniul sănătății care nu reacționează sau reacționează slab la testul la tuberculină. Contactii pacienților cu lepră trebuie să primească 2 doze de BCG, administrate la un interval minim de 6 luni. OAAS și AAS recomandă vaccinarea nou-născuților din mame HLV-pozitive și a copiilor seropozitivi asimptomatici fără imunosupresie. Adolescenții și adulții asimptomatici HLV-pozitivi, cu indicație de a primi BCG, trebuie evaluați din punct de vedere imunologic înainte de a lua o decizie.

**Dozaj, cale de administrare și schemă de administrare.** Doză de 0,1 ml, intramusculară, în brațul drept, la nivelul inserției mușchiului deltoid, cât mai curând posibil după naștere. Doză de rapel între 6 și 10 ani (de preferință la 10 ani). Dacă prima doză se administrează după vârsta de șase ani, revaccinarea nu este necesară. Copiii care nu au dezvoltat o cicatrice de vaccinare la șase luni de la prima doză trebuie revaccinați, fără a fi nevoie de testare tuberculinică prealabilă.

**Reacții adverse.** În general, nu provoacă reacții sistemice. Reacțiile anafilactice sunt rare. Evoluția așteptată a reacției locale: nodul, ulcer, crustă și vindecare spontană între 6 și 10 săptămâni (rareori până în luna a șasea), lăsând o cicatrice. Uneori, din cauza unui răspuns exagerat la vaccinarea BCG, a unei tehnici imperfecte sau a unei doze mai mari decât cea recomandată, vindecarea poate fi întârziată.

Poate apărea mărirea ganglionilor limfatici, ceea ce poate duce la supurație. În unele dintre aceste situații, este necesară investigarea bolii și/sau utilizarea izoniazidei până la regresia completă a leziunii. În caz de dubiu, consultați Manualul de supraveghere epidemiologică pentru evenimente adverse după imunizare de la Ministerul Sănătății. Vedeți lista site-urilor web de la sfârșitul acestui capitol.

**Contraindicații.** Temporar: la nou-născuții cu greutatea mai mică de 2 kg și în prezența unor afecțiuni dermatologice active extinse. De asemenea, contraindicat cu utilizarea corticosteroizilor în doze imunosupresoare sau a altor medicamente imunosupresoare. Permanent: în imunodeficiențe congenitale și dobândite.

**Interacțiuni.** Poate fi administrat simultan cu alte vaccinuri, în locații diferite.

**Sarcină și alăptare.** În general, nu se utilizează la adulți. Amânați administrarea în timpul sarcinii. Alăptarea nu este o contraindicație pentru administrare.

## Vaccinul împotriva hepatitei B

**Prezentări.** Doze individuale de 5, 10, 20 și 40 mg. Disponibil în rețeaua publică pentru administrare de la naștere până la vârsta de 19 ani. De asemenea, disponibil la centrele CRIE, pentru cazuri selectate, și în clinici private. Există prezentări ale vaccinului împotriva hepatitei B combinat cu (1) hepatită A, cu (2) IPV, DTaP și Hib (clinici private) și cu (3) DTP și Hib (CRIE), întotdeauna în doze individuale de 0,5 ml.

**Compoziție.** Vaccin ADN recombinant care conține o suspensie de antigeni de suprafață ai virusului hepatitei B (HBsAg) la concentrații de 5, 10, 20 și 40 pg, adsorbiți pe hidroxid de aluminiu. Unele formulări conțin și timerosal.

**Depozitare și aspect.** A se păstra între 2 și 8°C. A nu se congela. Nu au o culoare specifică.

**Utilizare și eficacitate.** Prevenirea hepatitei B și D. Eficacitate de până la 95% la copii și adolescenți. Factorii care pot reduce eficacitatea vaccinului includ: imunosupresia, diabetul, obezitatea, fumatul, insuficiența renală, injectarea în fesier și înaintarea în vârstă.

**Indicații.** Pre-expunere: toți copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 0 și 19 ani și persoanele cu risc: (1) profesioniști din domeniul sănătății, inclusiv personalul administrativ, (2) pacienți hemodializați, (3) pacienți care necesită transfuzii frecvente, (4) personalul instituțiilor de sănătate mintală și al închisorilor, (5) contacte domestice și sexuale ale purtătorilor de virus hepatitic B (VHB), (6) persoane care au avut mai mult de un partener sexual în ultimele 6 luni, (7) persoane cu antecedente de boli cu transmitere sexuală, (8) homosexuali, (9) bisexuali, (10) consumatori de droguri injectabile, (11) călători în zone cu risc care intenționează să stea mai mult de 6 luni în aceste locații sau mai puțin timp, dar cu contact sexual. Manualul CRIE recomandă, de asemenea, vaccinarea (12) pacienților cu transplant, (13) donatorilor obișnuiți de sânge și (14) pacienților seropozitivi. Post-expunere-

Situație: (1) Nou-născut din mame HBsAg pozitive, împreună cu imunoglobulină umană pentru hepatita B (HBIG), (2) contact accidental cu sânge care conține sau este probabil să conțină virusul. Vezi tabelul 1.4, la pagina 25.

**Dozaj, cale de administrare și schemă de administrare.** Până la vârsta de 19 ani, administrați 3 doze din formula pediatrică, intramuscular (IM), nu în regiunea fesieră. Mod de administrare: începeți în primele 12 ore de viață. Intervalele cele mai frecvent utilizate sunt 0, 1 și 6 luni între doze. Nu administrați ultima doză înainte de vârsta de șase luni. Situații speciale: Nou-născuții mamelor HBsAg pozitive trebuie să primească vaccinul și HBIG în primele 12 ore de viață; dacă cântăresc mai puțin de 2 kg, trebuie să primească HBIG și 4 doze de vaccin la intervale de 0, 1, 2 și 6 luni. AAS recomandă ca nou-născuții mamelor HIV pozitive fără dovezi clinice/de laborator de imunodeficiență să primească programul de vaccinare de rutină și, dacă sunt infectați cu HIV, să se administreze o a patra doză la 6 până la 12 luni după ultima doză primită; În cazul unui adolescent sau adult HIV-pozitiv, chiar și fără dovezi clinice/de laborator de imunodeficiență, trebuie administrată dublul dozei obișnuite pentru vârsta sa, într-o schemă de 4 doze la intervale de 0, 1, 2 și 6 până la 12 luni. Testarea serologică post-vaccinare de rutină (anti-HBs) trebuie recomandată la 1 până la 2 luni după ultima doză pentru persoanele: (1) aflate în hemodializă, (2) HIV-pozitive, (3) cu risc ocupațional de expunere la VHB, (4) imunocompromise cu risc de expunere la VHB, (5) care au contact sexual regulat cu o persoană HBsAg-pozitivă și (6) nou-născuți ai mamelor HBsAg-pozitive. Dacă titrurile sunt

mai mici de 10 mUI/ml, este indicată revaccinarea, cu până la 3 doze suplimentare și verificarea răspunsului imun între ele. Dacă nu există răspuns după a șasea doză, persoana este considerată non-respondentă și trebuie să primească HBIG în caz de expunere. Vezi tabelul 1.4 de la pagina 25. La pacienții hemodializați, sunt indicate testarea anuală anti-HBs și revaccinarea, dacă este necesar.

**Reacții adverse.** Durere locală și febră. Reacțiile alergice, anafilaxia, oboseala, amețelile, sincopa, hipotensiune arterială, artrita, artralgia, limfadenopatia, *erupțiile cutanate,* urticaria, cefaleea, mialgia, durerile abdominale, vărsăturile, diareea, testele funcționale hepatice anormale, parestezііle, paralizia, neuropatiile, neurita și leziunile cutanate, cum ar fi eritemul multiform, sunt rare.

**Contraindicații:** Hipersensibilitate la oricare dintre componentele vaccinului sau boli febrile acute.

**Interacțiuni.** Nu există interferențe cu răspunsul imun atunci când este utilizat simultan cu alte vaccinuri, iar unele pot fi utilizate în combinație.

**Sarcina și alăptarea** nu sunt contraindicații pentru vaccinare; cu toate acestea, trebuie luat în considerare raportul risc-beneficiu.

**Note:** Vaccinul combinat împotriva hepatitei A se administrează în 3 doze: 0, 1 și 6 până la 12 luni. Această combinație este acum aprobată pentru utilizare în 2 doze (0 și 6 până la 12 luni) la copii și adolescenți, utilizând forma de prezentare pentru adulți.

## Imunoglobulina umană împotriva hepatitei B (HBIG)

**Prezentări.** Flacoane conținând 0,5, 1 și 5 ml. Disponibile la CRIE-uri, în cazurile în care...
selectate și în clinici private.

**Compoziție:** Concentrat de imunoglobuline preparat din plasma donatorilor cu titruri ridicate de anticorpi împotriva antigenului de suprafață al VHB. Conține, de asemenea, glicină, timerosal și hidroxid de sodiu sau acid clorhidric.

**Depozitare și aspect:** A se păstra între 2 și 8°C, a nu se congela. Are un aspect limpede.

**Utilizare și eficacitate.** Protecție pasivă pentru persoanele expuse la VHB. Administrarea precoce a imunoglobulinei anti-hepatită B (HBIG) și vaccinarea după naștere protejează aproximativ 95% dintre nou-născuții mamelor cu AgHBs pozitiv și 75% după contactul sexual cu o persoană care are o infecție acută cu VHB sau după expunerea acută la sânge care conține sau ar putea conține AgHBs. **Indicații.** În profilaxia post-expunere a (1) nou-născuților din mame HBsAg pozitive (dacă mama nu a fost testată, se efectuează testul, se vaccinează copilul și, dacă HBsAg este pozitiv, se administrează HBIG), (2) copiilor sub un an care nu au început încă vaccinarea împotriva hepatitei B și care sunt în contact strâns cu o persoană care prezintă infecție acută, (3) copiilor și adolescenților cu risc de expunere la sângele unei persoane cu infecție acută prin utilizarea în comun a periuțelor de dinți, aparatelor de ras etc., (4) partenerilor sexuali ai unei persoane cu infecție acută cu VHB, (5) expunerii percutanate sau mucoase acute la sânge care conține sau este probabil să conțină HBsAg (vezi Tabelul 1.4, la pagina 25), (6) în cazul transplantului hepatic post-transplant al unui pacient HBsAg pozitiv.

**Dozaj, cale de administrare și schemă de administrare.** O singură doză de 0,5 ml se administrează sugarilor cu vârsta sub un an și 0,06 ml/kg (maxim 5 ml) copiilor mai

mari și adolescenților. HBIG se administrează intramuscular cât mai curând posibil. La nou-născuți, HBIG trebuie administrat în primele 12 ore de viață (maxim 7 zile). După expunerea percutanată sau mucoasă, se administrează cât mai curând posibil, în termen de 7 zile, iar în caz de contact sexual, în termen de 14 zile.

**Reacții adverse:** *Erupții cutanate,* febră, durere locală, greață și cefalee. Pot apărea angioedem, urticarie și reacție anafilactică. Intoxicația cu timerosal este o complicație rară la pacienții care primesc terapie prelungită cu HBIG după transplantul hepatic.

**Contraindicații.** Nu trebuie administrat intravenos. Precauții: Persoanele cu antecedente de alergie sistemică și utilizare anterioară de imunoglobuline pot primi HBIG sub supraveghere medicală directă, într-un cadru în care se poate efectua tratamentul anafilactic. Persoanele cu trombocitopenie severă sau tulburări de coagulare care pot contraindica injecțiile intramusculare trebuie să primească HBIG numai dacă beneficiul depășește riscul.

**Interacțiuni.** HBIG interferează cu răspunsul la vaccinurile împotriva rujeolei și varicelei. Administrați HBIG la 2 săptămâni după administrarea vaccinurilor monovalente sau MMR sau vaccinați la 3 luni după administrarea HBIG. Dacă acest interval nu poate fi respectat, repetați vaccinarea la momentul potrivit.

**Sarcina și alăptarea** nu contraindică utilizarea imunoglobulinei anti-hepatită B (HBsAg). Testarea pentru antigenul de suprafață al hepatitei B (HBsAg) la femeile însărcinate trebuie să facă parte din îngrijirea prenatală de rutină.

**Notă:** Sunt disponibile formulări mai concentrate pentru administrare intravenoasă după transplantul hepatic la pacienții cu AgHBs pozitiv.

## Vaccin antipoliomielitic oral atenuat (OPV) și vaccin antipoliomielitic inactivat (IPV)

**Prezentări.** OPV: flacoane multidoză. Disponibil în sistemul public de sănătate. IPV: doze individuale de 0,5 ml. Disponibil la CRIE-uri (Centre Speciale de Referință Imunobiologică), pentru cazuri selectate. În clinicile private, se găsesc sub formă izolată sau în următoarele combinații: IPV combinat cu vaccinurile DTaP și Hib și cu vaccinurile DTaR Hib și hepatita B, întotdeauna în doze individuale de 0,5 ml.

**Compoziție.** OPV: fiecare doză conține o suspensie trivalentă de virus poliomielitic viu atenuat tipurile 1, 2 și 3, eritromicină, streptomicină sau neomicină, clorură de magneziu și roșu de fenol. IPV: fiecare doză conține o suspensie sterilă din cele trei tipuri de virus poliomielitic inactivat cu formaldehidă, fenoxietanol, neomicină, streptomicină și polimixină B.

**Depozitare și aspect.** OPV: păstrat între 2 și 8°C, își menține eficacitatea timp de 6 luni; congelat (-20°C sau mai puțin), timp de 2 ani. Expus la temperaturi între 18 și 25°C, trebuie utilizat în termen de 48 de ore. A se proteja de lumina soarelui. Are o culoare roz deschis, care se poate schimba în galben sau roșu, dar trebuie să rămână limpede. IPV: trebuie păstrat între 2 și 8°C, nu poate fi congelat. Are un aspect limpede și este incolor.

**Utilizare: 0 eficacitate.** Prevenirea poliomielitei. Seroconversie la 95% dintre persoanele vaccinate după 2 doze și la 99 până la 100% după 3 doze. Imunitate prelungită, posibil pe viață. IPV promovează imunitatea mucoasei, dar într-o măsură mai mică decât OPV. Administrarea simultană de IPV, DTP sau DTaP, hepatită B și Hib are ca rezultat

rate de seroconversie și reacții adverse similare cu cele observate dacă este administrat în locuri diferite și în zile diferite.

**Indicații.** Vaccinul antipoliomielitic este recomandat tuturor copiilor de la vârsta de 2 luni. De asemenea, este recomandat următoarelor grupuri de persoane neimunizate cu risc de expunere la poliomielită: (1) călători în zone endemice sau epidemice, (2) membri ai unor comunități sau grupuri specifice care au boala endemic, (3) lucrători de laborator care lucrează cu virusul poliomielitic sălbatic și (4) profesioniști din domeniul sănătății aflați în contact strâns cu pacienți care pot transmite virusul poliomielitic. Rețeaua publică utilizează OPV ca primă opțiune. CRIE-urile furnizează IPV în următoarele situații: (1) copii imunocompromiși care nu sunt vaccinați sau sunt incomplet vaccinați, (2) copii care trebuie să primească vaccinul antipoliomielitic, dar au contact în gospodărie cu o persoană imunocompromisă, (3) persoane care urmează...

Libela 1.4 GHID PENTRU PROFILAXIA POST-EXPUNERE A VIRUSULUI HEPATITEI B - PERCUTANATĂ SAU MUCOSALĂ

| Statusul persoanei expuse: vaccinare/răspuns | Managementul situației sursă transmitere | |
|---|---|---|
| Nevaccinat sau incomplet vaccinat | - HBsAg-pozitiv | - HBIG *: 1 doză și [1 vaccin] |
| | - HBsAg-negativ | - Vaccin [+] |
| | - Necunoscut sau HBsAg | - Dacă sursă cu risc ridicat, netestată. tratați ca HBsAg-pozitiv |
| Vaccinat cu un răspuns adecvat. | - HBsAg-pozitiv | - Nu este necesar tratament |
| | - HBsAg-negativ | |
| | - Necunoscut sau HBsAg netestat | |
| Vacinada sem resposta adequada§ | HBsAg-positivo<br>HBsAg-negativo<br>Desconhecida ou HBsAg não-testado | - revaccinare*<br>-<br>- risc ridicat, tratați ca HBsAg-pozitiv | HBIG*: 1 doză pentru<br><br>Revaccinare*<br>Dacă este o sursă cu |
| Vacinada e não-respondedora | HBsAg-positivo<br>HBsAg-negativo<br>Desconhecida ou HBsAg não-testado | - HBIG*: 2 doses<br>- Nenhum tratamento<br>- Se fonte de alto risco, tratar como HBsAg-positivo | |
| Vacinada sem sem resposta - conhecida | HBsAg-positivo | Dosar anti-HBs[‡]:<br>- Se adequado, nenhum tratamento<br>- Se inadequado, HBIG* e revacinar | |
| | HBsAg-negativo | - Nenhum tratamentoll | |
| | Desconhecida ou HBsAg não-testado | Dosar anti-HBs[§]:<br>- Se adequado, nenhum tratamento | |

Dacă este inadecvat, se administrează HBIG* și se revaccinează.

(4) pacienți cu transplant de măduvă osoasă și (4) copii cu SIDA. Ministerul Sănătății recomandă vaccinul OPV pentru copiii asimptomatici HIV-pozitivi; în cazul contactilor imunocompromiși, se utilizează vaccinul IPV. Pentru vaccinarea adulților neimunizați, se recomandă utilizarea IPV pentru a reduce riscul de paralizie asociată vaccinului, care este mai mare la această grupă de vârstă.

**Dozaj, cale de administrare și schemă de vaccinare.** Schema de vaccinare a copiilor cu OPV: 4 doze, la vârsta de 2, 4, 6 și 15 luni, pe cale orală. Schema de vaccinare a copiilor cu IPV: doză de 0,5 ml, intramuscular sau subcutanat (ca vaccin independent), administrată conform aceleiași scheme ca și OPV sau la vârsta de 2, 4, 6 până la 18 luni

* HBIG: doză de 0,06 ml/kg, intramuscular, de preferință în decurs de 24 de ore. În cazurile de contact sexual, Anti-HBs: titru protector > 10 mcg/ml.

* Administrați o a doua serie de până la 3 doze.

11. Măsurați anticorpii anti-HBs dacă persoana expusă prezintă un risc ridicat.

și între 4 și 6 ani. Schema de vaccinare a adulților: se administrează, de preferință, IPV, în 3 doze, la intervale de 0, 1 până la 2 luni și 6 până la 12 luni.

**Reacții adverse.** OPV: Paralizia asociată vaccinului, a cărei severitate este similară cu cea a bolii cu virus de tip sălbatic, apare mai frecvent la adulți și la persoanele imunocompromise. Riscul este mai mare în primele 2 doze. IPV: eritem, indurație, durere în decurs de 48 de ore de la administrarea vaccinului. De asemenea, au fost descrise somnolență, plâns și scăderea poftei de mâncare.

**Contraindicații:** Reacție anafilactică la oricare dintre componentele vaccinului (neomicină, streptomicină, polimixină B). Vaccinul OPV este contraindicat la femeile însărcinate, la persoanele imunocompromise și la contactele persoanelor imunocompromise.

**Interacțiuni.** Nu există interferențe cu răspunsul imun atunci când este utilizat simultan cu alte vaccinuri, iar IPV poate fi utilizat în combinație cu alte vaccinuri. OPV poate fi administrat la două săptămâni după vaccinul împotriva febrei tifoide atenuate Ty21a și la orice interval față de alte vaccinuri cu virus viu.

**Sarcina și alăptare.** OPV nu trebuie utilizat în timpul sarcinii; dacă este necesar, utilizați IPV. Alăptarea nu contraindică niciunul dintre vaccinuri.

**Note:** Dacă apar vărsături în decurs de 10 minute de la administrarea vaccinului OPV, repetați doza o singură dată. Prezența diareei nu contraindică utilizarea vaccinului.

## Vaccin triplu bacterian împotriva difteriei, tetanosului și tusei convulsive (DTP); Vaccin triplu bacterian împotriva difteriei, tetanosului și tusei convulsive (DTaP) pentru copii; Vaccin dublu pentru copii împotriva difteriei și tetanosului (DT pentru copii).

**Prezentări.** DTP: doze individuale de 0,5 ml și flacoane de 10 și 20 de doze. Disponibil în sistemul public de sănătate sub formă izolată sau combinat cu vaccinul Hib. Sunt puse la dispoziție de către CRIE-uri (Centre Speciale de Referință Imunobiologică) combinat cu vaccinurile Hib și hepatita B pentru cazuri selectate. DTaP: doze individuale de 0,5 ml și flacoane de 10 doze. Disponibil în sistemul public de sănătate pentru cazuri selectate. În clinici.

Vaccinurile private se găsesc sub forme izolate sau în următoarele combinații, întotdeauna în doze individuale de 0,5 mL: DTaP combinat (1) cu vaccin Hib, (2) cu Hib și vaccinuri inactivate antipoliomielitice - IPV și (3) cu Hib, vaccin inactivat antipoliomielitic - IPV și vaccinuri împotriva hepatitei B. DT pediatrică: doze individuale de 0,5 mL și flacoane cu 10 și 20 de doze. Disponibile în rețeaua publică și în clinici private.

**Compoziție.** DTP: fiecare doză conține o suspensie de *celule Bordetella pertussis,* 30 UI de antigen difteric și 10 până la 20 UI de antigen tetanic, hidroxid de aluminiu, timerosal și soluție salină fiziologică. DTaP: fiecare doză conține cel puțin 30 UI de anatoxină difterică purificată, cel puțin 40 UI de anatoxină tetanică purificată și fracția pertussis cu 2, 3 sau 5 componente (laboratoare diferite) înalt purificate și adsorbite pe fosfat de aluminiu, 2-fenoxietanol și apă injectabilă. DT pediatrică: fiecare doză conține cel puțin 30 UI de anatoxină difterică purificată, 40 UI de anatoxină tetanică purificată, hidroxid de aluminiu, timerosal și soluție salină fiziologică.

**Depozitare și aspect.** A se păstra între 2 și 8°C; a nu se congela. Aspect tulbure-

albicios; dacă persistă cocoloașe sau filamente după agitarea flaconului, acestea nu trebuie utilizate. Flacoanele multidoză, odată deschise, pot fi utilizate până la data de expirare, cu condiția să fie păstrate la temperatura corespunzătoare și să se ia măsuri de precauție pentru a evita contaminarea.

**Utilizare 0 eficacitate.** Protecție împotriva tusei convulsive, tetanosului și difteriei. Eficacitatea vaccinului antitusiv: 3 doze conferă protecție de 50 până la 90% timp de cel puțin 3 ani. Pot apărea cazuri atipice la persoanele probabil imune. Eficacitatea vaccinului antitetanos: 3 doze conferă protecție la majoritatea persoanelor (96%) timp de cel puțin 10 ani. Eficacitatea vaccinului antidifteric: doar dovezile epidemiologice demonstrează eficacitatea vaccinului. O doză de rapel după 6 până la 12 luni cu vaccinuri DPT/DTaP/DT produce un efect *de rapel* cu niveluri persistente care depășesc în general 10 ani. Diversele vaccinuri DTaP, cu 2, 3 sau 5 componente de tusă convulsivă acelulară, au practic aceeași eficacitate clinică.

**Indicații.** Vaccinurile DTFJ, DTaP și DT sunt recomandate tuturor copiilor cu vârsta cuprinsă între 2 luni și 7 ani (care nu au împlinit încă 7 ani). În sistemul public de sănătate, DTP este prima opțiune. CRIE-urile (Centrele Speciale de Referință pentru Imunizare) furnizează DTaP numai copiilor care au prezentat reacții semnificative la DTP și furnizează vaccinul pediatric DT pentru imunizarea copiilor sub 7 ani pentru care componenta pertussis este contraindicată. Vezi Tabelul 1.5, pagina 30 pentru profilaxia tetanosului în gestionarea rănilor.

**Dozaj, cale de administrare și schemă de administrare.** Doză de 0,5 ml, cale intramusculară. Se administrează la 2, 4 și 6 luni, cu rapeluri la 15 luni și între 4 și 6 ani. Dacă se începe după primul an de viață, se administrează 5 doze: 3 la un interval de 1 lună între ele, a patra doză la 6 luni după a treia și a cincea între 4 și 6 ani. Dacă a patra doză se administrează după 4 ani, a cincea doză nu este necesară. Se administrează rapeluri la fiecare 10 ani cu vaccinul difteric și tetanos (dT) de tip pentru adulți sau cu vaccinul triplu acelular pentru adolescenți și adulți (dTap). Vezi Tabelul 1.5, pagina 30 pentru profilaxia tetanosului în gestionarea rănilor.

**Reacții adverse.** În primele 24 până la 48 de ore după vaccinurile DTP și DT pot apărea eritem, edem, induratie, febră, somnolență, stare generală de rău și iritabilitate. Plânsul prelungit și incontrolabil, febra de 40,5°C sau mai mare, convulsiile, sindromul hipotonic-hiporeactiv, abcesul bacterian sau steril, reacțiile alergice și neurita brahială sunt rare. Anafilaxia și sindromul Guillain-Barré sunt rare. Profilaxia antipiretică, cu paracetamol administrat în momentul aplicării și la fiecare 4 ore timp de 24 de ore, poate fi recomandată copiilor care au prezentat hipertermie semnificativă cu doze anterioare. Atât reacțiile locale, cât și cele sistemice apar mai puțin frecvent în cazul vaccinului DTaP.

**Contraindicații:** Reacția anafilactică imediată la administrarea anterioară a oricăreia dintre componentele sale contraindică utilizarea ulterioară a DTP, DTaP și DT. Encefalopatia în decurs de 7 zile, caracterizată prin tulburări acute, severe ale SNC, fără altă cauză aparentă – care se poate manifesta ca o alterare semnificativă a stării de conștiență sau prin convulsii focale sau generalizate persistente fără recuperare în decurs de 24 de ore – contraindică utilizarea vaccinurilor DTP și DTaP. Precauții: convulsii, cu sau fără febră, apărute în decurs de 3 zile; plâns sau țipete persistente, inconsolabile, timp de 3 sau mai multe ore în decurs de 48 de ore de la vaccinare; colaps sau stare asemănătoare șocului (episod hipotonic-hiporeactiv) în primele 48 de ore; temperatură de 40,5°C sau mai mare în decurs de 48 de ore, fără altă cauză aparentă. Aceste reacții nu contraindică dozele ulterioare ale niciunuia dintre vaccinuri, dar decizia de a administra

doze suplimentare trebuie analizată cu atenție, de preferință utilizând vaccinul DTaP. Reapariția acestor reacții poate justifica întreruperea imunizării împotriva pertussisului. Nu este dovedit că simptomele menționate anterior pot duce la sechele permanente; prin urmare, acestea sunt considerate doar precauții.

**Interacțiuni.** Nu există interferențe cu răspunsul imun atunci când este utilizat simultan cu alte vaccinuri, iar unele pot fi utilizate în combinație. Copiii care nu primesc DTP, DTaP sau DT pot să nu răspundă bine la vaccinurile Hib conjugate cu proteină tetanic sau difterică. În aceste cazuri, se preferă vaccinurile Hib conjugate cu proteină meningococică.

**Sarcina și alăptare.** Aceste vaccinuri se utilizează doar până la vârsta de șapte ani (nu este încă finalizată). **Observații:** Dacă administrarea vaccinului antipertussis este amânată temporar în primul an de viață, nu este necesară administrarea vaccinurilor antidifteric și antitetanos, deoarece riscul de a contracta aceste boli la această grupă de vârstă este redus. Ulterior, când copilul începe să meargă, trebuie reevaluat motivul amânării și, dacă contraindicația persistă, trebuie administrată imunizarea cu DT.

## Vaccin triplu bacterian împotriva difteriei, tetanosului și pertussisului acelular pentru utilizare la adolescenți și adulți (dTap); Vaccin difteric și tetanos de tip pentru adulți (dT)

**Prezentări.** dTap: doze unice de 0,5 ml, disponibile numai în clinici private; dT: doze unice de 0,5 ml sau flacoane de 10 și 20 de doze, disponibile în sistemul public de sănătate și în clinici private.

**Compoziție.** dTap: fiecare doză conține anatoxină tetanică nu mai puțin de 20 UI, anatoxină difterică nu mai puțin de 2 UI, fracția pertussis cu trei componente înalt purificate adsorbite pe fosfat de aluminiu, 2-fenoxietanol, formaldehidă, polisorbat 80, clorură de sodiu și apă pentru injecții. dT: fiecare doză conține anatoxină tetanică nu mai puțin de 20 UI, anatoxină difterică nu mai puțin de 2 UI, hidroxid de aluminiu, timerosal și soluție salină fiziologică.

**Depozitare și aspect:** A se păstra între 2 și 8°C și nu trebuie congelate. Aspect tulbure-albicios; dacă după agitarea flaconului persistă cocoloașe sau filamente, nu se utilizează.

**Utilizare și eficacitate.** Pentru prevenirea tetanosului, difteriei și tusei convulsive la copii, adolescenți și adulți. Vaccin antitetanos: 96% dintre persoanele vaccinate cu 3 doze de anatoxină tetanică în schemele de vaccinare de 0, 1 și 6-12 luni mențin protecția timp de 13 până la 14 ani și 72% timp de peste 25 de ani. Răspunsul imun este invers proporțional cu vârsta. Vaccin antidifteric: există doar dovezi epidemiologice care demonstrează eficacitatea. Vaccin antitussis: o eficacitate de 85% este raportată la adolescenți și adulți după o doză de vaccin dTap.

**Indicații.** dTap și dT: recomandate ca doză de rapel de la vârsta de 7 ani; pentru profilaxia post-expunere la persoanele neimunizate sau parțial imunizate împotriva tetanosului și pentru persoanele care călătoresc în tabere sau expediții unde vaccinurile pot să nu fie disponibile. dT: este singurul indicat femeilor însărcinate neimunizate împotriva tetanosului. Vezi tabelul 1.5 pentru profilaxia tetanosului în gestionarea rănilor.

**Dozaj, cale de administrare și schemă de administrare.** Doză de 0,5 ml, i.m., în mușchiul deltoid. dT: Pentru persoanele nevaccinate, se administrează 3 doze, începând de la vârsta de 7 ani. Intervalele dintre doze variază în funcție de referință: Ministerul Sănătății recomandă intervale de 0, 2 și 4 luni, iar CDC, 0, 2 și 8 luni. Se

recomandă o doză de rapel la fiecare 10 ani, anticipată la 5 ani în caz de sarcină sau leziune suspectată că ar putea provoca tetanos. La femeile gravide care nu au fost imunizate anterior, prima doză trebuie administrată de la prima vizită prenatală , dozele ulterioare la intervalele recomandate, iar ultima doză poate fi administrată după naștere. Persoanele cu vaccinare incompletă nu trebuie să reia schema de vaccinare, ci doar să o completeze. dTap: Doză de 0,5 ml, i.m., în mușchiul deltoid. La persoanele nevaccinate, se administrează 3 doze, prima cu vaccinul dTap și dozele ulterioare cu dT. Se recomandă o doză de rapel la fiecare 10 ani. Vezi tabelul 1.5 pentru profilaxia tetanosului în tratamentul rănilor.

**Tabelul 1.5 -** GHID PENTRU PROFILAXIA TETANOSULUI ÎN GESTIONAREA ACCIDENTĂRI

| Numărul de doze anterioare de anatoxină tetanică | Curățați rănile | Leziuni suspectate* |
|---|---|---|
| Doze necunoscute sau < 3 doze | Aplicați vaccinul + :<br>- < 7 ani: DPT sau DTaP sau DT<br>- > 7 ani: dT sau dTap* | Aplicați vaccinul*:<br>- < 7 ani: DPT sau DTaP sau DT<br>- > 7 ani: dT sau dTap*<br>Aplicați SAT§ sau TIG ll |
| 3 doze sau mai multe | Nu vaccinați dacă ați fost mai puțin de 10 ani | - Nu vaccinați dacă ați fost vaccinat acolo. mai puțin de 5 ani<br>- Nu utilizați SAT sau TIG. |

* Răni suspecte: contaminate cu murdărie, fecale, pământ și salivă; răni înțepate; cu pierderea substanță; rezultată din arme de foc, zdrobire, ardere și congelare.

+ Vaccinați în termen de 3 zile de la accidentare. Persoanele nevaccinate sau cele cu un istoric de vaccinare necunoscut primesc 3 doze la intervale de 0, 2 și 8 luni sau 0, 2 și 4 luni. La cei cu vaccinare incompletă, nu reluați schema de vaccinare, ci doar completați-o.

* Vaccinul împotriva difteriei, tetanosului și pertussisului în formularea pentru adolescenți și adulți (dTap) este
Este aprobat în unele țări pentru utilizare de la vârsta de șapte ani. Nu este aprobat pentru utilizare în timpul sarcinii.

SET ) este o soluție purificată de imunoglobuline specifice obținute din plasma ecvină hiperimunizată cu anatoxină tetanică și toxină. Sistemul public de sănătate utilizează SET ca primă alegere pentru profilaxia pasivă a tetanosului. Doza este de 5.000 UI, administrată intramuscular, după efectuarea unui test de sensibilitate.

11. Administrați imunoglobulină tetanică umană (TIG) în doză de 250 UI, intramuscular, în decurs de 3 zile. Pacienții HIV-pozitivi cu suspiciuni de rănire primesc TIG, indiferent de statutul vaccinal.

**Reacții adverse.** Durerea, edemul și eritemul sunt cele mai frecvente reacții; limfadenopatia și febra pot fi asociate cu reacții locale semnificative. În cazul administrării subcutanate, poate apărea un abces steril. Febra, cefaleea și starea generală de rău sunt rare. Boala serului, neuropatia periferică, neurita brahială, convulsiile, reacția locală de tip Arthus, sindromul Guillain-Barré și reacția anafilactică apar foarte rar. Neuropatia periferică și reacțiile locale severe sunt legate de dozele repetate.

**Contraindicații:** Reacții anafilactice sau alergice la componentele vaccinului (se utilizează TIG dacă statusul vaccinal nu este cunoscut și se suspectează rana); neuropatie periferică și sindrom Guillain-Barré după vaccinarea anterioară. Atenție: respectați intervalul de 10 ani între dozele de rapel la cei care au prezentat o reacție locală severă.

**Interacțiuni.** Nu există interferențe cu răspunsul imun atunci când este utilizat simultan cu alte vaccinuri.

**Sarcina și alăptare.** Vaccinul dT este sigur în timpul sarcinii și alăptării. Vaccinul dTap este, în acest moment, contraindicat în ambele situații.

**Observații.** Numărul tot mai mare de cazuri de pertussis raportate la nivel mondial, în principal la sugari mici, adolescenți și adulți, justifică extinderea utilizării vaccinului dTap ca opțiune sigură și eficientă pentru doza de rapel, care să înlocuiască vaccinul dT.

## ANTI-IMUNOGLOBULINĂ UMANĂ (TIG)

**Prezentări.** Soluții injectabile cu 250 UI/1 mL sau produse liofilizate cu 250 UI/2 mL și 500 UI/2 mL, în funcție de producător. Disponibile la CRIE-uri (Centre de Referință Imunobiologică Specială), pentru cazuri selectate și în clinici private.

**Compoziție.** TIG este preparat din plasma donatorilor sănătoși imunizați împotriva tetanosului. Fiecare doză conține imunoglobulină umană cu cel puțin 250 UI sau 500 UI de anticorpi care neutralizează toxina tetanică. De asemenea, conține urme de alte imunoglobuline (Ig), în principal IgA, acid aminoacetic (glicină), clorură de sodiu și apă pentru injecții. Unele prezentări pot conține timerosal.

**Depozitare și aspect.** A se păstra între 2 și 8°C. A se utiliza imediat după deschidere. Are un aspect limpede, incolor până la gălbui. Nu agitați.

**Utilizare și eficacitate.** Pentru profilaxia tetanosului, atunci când este administrat concomitent cu vaccinul, cu eficacitate ridicată. Nivelurile de anticorpi sunt atinse la 4 până la 7 zile după administrare, iar timpul de înjumătățire este de 28 de zile. Este indicat pentru tratamentul tetanosului, un regim care nu va fi discutat în acest capitol.

**Indicații.** TIG este recomandată pentru profilaxia pasivă a tetanosului, în funcție de istoricul vaccinării, statusul imunitar și tipul de leziune suferită (vezi tabelul 1.5). Trebuie administrată pacienților HIV-pozitivi cu suspiciuni de leziuni, indiferent de statusul lor vaccinal. Sistemul public de sănătate utilizează serul antitetanic ecvin (SAT) ca primă opțiune. Centrele CRIE furnizează TIG numai persoanelor care au un test de sensibilitate pozitiv la antitoxina tetanică și persoanelor care au prezentat o reacție de hipersensibilitate după administrarea oricărui ser heterolog.

**Dozaj, cale de administrare și schemă de administrare.** Pentru prevenirea tetanosului, se administrează o singură doză de 250 UI, intramuscular, până la 3 zile după accidentare. Vaccinul TIG și vaccinul antitetanos pot fi administrate simultan, în locuri diferite. Acesta trebuie aplicat la temperatura corpului, în regiunea fesieră, cu pacientul în decubit dorsal.

**Reacții adverse.** Pot apărea durere și febră. Reacțiile cutanate, problemele circulatorii, detresa respiratorie, greața și vărsăturile sunt rare. Administrarea intravenoasă accidentală poate duce la șoc.

**Contraindicații.** TIG trebuie administrat cu precauție la persoanele cu hipogamaglobulinemie sau agamaglobulinemie, la pacienții cu deficit de IgA care au anticorpi împotriva IgA și la pacienții cu reacții atipice după transfuzia de sânge și produse sanguine, deoarece aceștia pot prezenta o reacție anafilactică.

**Interacțiuni.** TIG poate interfera cu răspunsul imun al vaccinurilor cu virusuri vii, cu excepția vaccinului antipoliomielitic atenuat. Dacă este posibil, administrați TIG la 2 săptămâni după vaccinurile împotriva rujeolei, oreionului și rubeolei și la 3 săptămâni după vaccinul împotriva varicelei sau administrați vaccinurile la 3 luni după TIG. Dacă aceste intervale nu sunt respectate, repetați vaccinurile la intervalul corespunzător (vezi Tabelul 1.2, la pagina 18) sau testați imunitatea în laborator. Nu s-au raportat interferențe cu utilizarea TIG și a vaccinurilor orale cu virusuri vii, a vaccinurilor inactivate sau a

anatoxinelor.

**Sarcina și alăptarea** nu sunt contraindicații pentru utilizarea TIG.

**Notă:** Se utilizează de preferință TIG, evitând SAT, deoarece serul heterolog prezintă o probabilitate mai mare de reacții adverse.

## VACCIN ÎMPOTRIVA *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* TIPUL B

**Prezentări.** Liofilizate, în doze individuale de 0,5 ml. Vaccinurile Hib disponibile în prezent în Brazilia sunt cele conjugate cu proteină tetanică (PRP-T). Disponibile în rețeaua publică sub formă izolată sau combinate cu vaccinul DTP (de rutină) și cu vaccinul DTP și hepatita B (CRIE). În clinicile private se găsesc sub formă izolată sau în următoarele combinații, întotdeauna în doze individuale de 0,5 ml: Hib combinat (1) cu vaccinul DTaP, (2) cu vaccinurile DTaP și IPV și (3) cu vaccinurile DTaR IPV și hepatita B.

**Compoziție.** PRP-T: polizaharidă capsulară de Hib conjugată cu proteină tetanică, conține fenoxietanol, zaharoză sau lactoză și NaCl. Există vaccinuri cu alte compoziții care nu sunt disponibile în prezent comercial în Brazilia: vaccinul conjugat cu proteină difterică (HBOC) și vaccinul conjugat cu proteină meningococică (PRP-OMP).

**Depozitare și aspect.** Trebuie păstrate între 2 și 8°C. Nu pot fi congelate. Au un aspect limpede și limpede, dar pot avea un aspect opac, în special în combinații.

**Utilizare și eficacitate.** Prevenirea bolilor invazive cauzate de Hib. Impact epidemiologic semnificativ, deoarece reduc starea de purtător de Hib prin inhibarea colonizării, reducând astfel transmiterea. Eficacitate de 93 până la 100%.

**Indicații.** Indicat pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 2 și 59 de luni. De asemenea, este indicat pentru persoanele nevaccinate cu vârsta peste 59 de luni, inclusiv adulții cu afecțiuni preexistente care îi predispun la boala Hib (imunodeficiență, asplenie funcțională sau anatomică, anemie falciformă, boala Hodgkin, pacienți care urmează chimioterapie pentru boli maligne și pacienți transplantați).

**Dozaj, cale de administrare și schemă de administrare.** Doză de 0,5 ml, administrată intramuscular. Între 2 și 6 luni: 3 doze, cu intervale de 2 luni, și 1 doză de rapel între 12 și 15 luni. Între 7 și 11 luni: 2 doze, cu un interval de 2 luni, și 1 doză de rapel între 12 și 15 luni. Între 12 și 14 luni: 2 doze, cu un interval de cel puțin 2 luni. De la 15 la 59 de luni și peste: doză unică, cu excepția persoanelor HIV-pozitive și a persoanelor cu deficit de IgG2 care primesc 2 doze, cu un interval de 1 până la 2 luni. Ministerul Sănătății recomandă o schemă de 3 doze (2, 4 și 6 luni) în primul an de viață, fără doză de rapel. În prezent, omiterea dozei de rapel este pusă sub semnul întrebării, deoarece au existat cazuri de meningită Hib la copii care au primit vaccinul doar în primul an de viață. Academia Americană de Pediatrie recomandă această doză de rapel între 12 și 15 luni.

**Reacții adverse:** Durere locală, roșeață, edem, febră, iritabilitate și somnolență. Mai rar, vărsături, diaree și pierderea poftei de mâncare. Anafilaxia este extrem de rară.

**Contraindicații:** Hipersensibilitate la oricare dintre componentele vaccinului, în special la proteina tetanică.

**Interacțiuni.** Nu există interferențe cu răspunsul imun atunci când este utilizat simultan cu alte vaccinuri, iar unele pot fi utilizate în combinație.

**Sarcina și alăptarea.** Nu există studii privind utilizarea vaccinului în timpul sarcinii sau

alăptării.

**Note:** Un copil care a avut o boală invazivă înainte de vârsta de doi ani nu este considerat imun și trebuie vaccinat. Un copil vaccinat care dezvoltă boala trebuie să i se evalueze starea imună.

## Vaccinul pneumococic

**Prezentare.** Atât vaccinul pneumococic conjugat 7-valent (PCV-7), cât și vaccinul pneumococic polizaharidic 23-valent (PPV-23) sunt prezentate în flacoane cu doze individuale de 0,5 ml. Ambele sunt disponibile la CRIE-uri (Centre Speciale de Referință Imunobiologică), în anumite cazuri și în clinici private.

**Compoziție.** PCV-7 este conjugat cu 20 mg de proteină diftercă CRM197, conține 2 mg de zaharidă din serotipurile 4, 9V, 14, 18C, 19F și 23F și 4 pg de serotip 6B, 0,5 mg de fosfat de aluminiu ca adjuvant, NaCl și apă pentru injecții. Nu conține conservanți. PPV-23 conține 25 pg de polizaharidă capsulară din fiecare dintre cele 23 de serotipuri pneumococice incluse în vaccin (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 20, 22F, 23F și 33F), fenoxietanol sau timerosal ca și conservant și soluție salină izotonică.

**Depozitare și aspect.** A se păstra între 2 și 8°C și a nu se congela. Au un aspect transparent.

**Utilizare și eficacitate.** Prevenirea bolilor pneumococice. PCV-7: protecție împotriva infecțiilor cauzate de cele 7 serotipuri prezente în vaccin, responsabile pentru 73% din infecțiile pneumococice din regiunea noastră. O eficacitate de 89 până la 97% este raportată pentru bolile invazive (meningită și bacteriemie) și de până la 70% pentru boala pneumococică.

Penicilina-11: protecție împotriva infecțiilor cauzate de cele 23 de serotipuri prezente în vaccin, responsabile pentru 85 până la 90% din infecțiile pneumococice invazive (meningită și bacteriemie) cauzate de pneumococ la adulți și copii. Eficacitatea variază între 56 și 81%, în funcție de vârstă și de starea de sănătate. Persoanele în vârstă, diabeticii, pacienții cu ciroză, persoanele imunocompromise, printre altele, au un răspuns redus. Rolul protector în alte tipuri de infecții pneumococice (pneumonie, otită și sinuzită) nu este încă pe deplin înțeles. Nu este eficient înainte de vârsta de doi ani. Deoarece este un vaccin conjugat, poate fi utilizat de la vârsta de două luni. Dintre cele 7 serotipuri prezente în vaccin, 6 sunt cele mai frecvent raportate ca fiind rezistente la penicilină. PPV-23: protecție împotriva infecțiilor cauzate de cele 23 de serotipuri prezente în vaccin, responsabile pentru 85 până la 90% din infecțiile pneumococice invazive (meningită și bacteriemie) cauzate de pneumococ la adulți și copii. Eficacitatea variază de la 56 la 81%, în funcție de vârstă și de starea de sănătate. Persoanele în vârstă, diabeticii, pacienții cu ciroză, persoanele imunocompromise, printre altele, au un răspuns diminuat. Rolul protector în alte tipuri de infecții pneumococice (pneumonie, otită și sinuzită) nu este încă pe deplin înțeles. Nu este eficient înainte de vârsta de doi ani. În anumite situații, cum ar fi asplenia funcțională sau anatomică și la persoanele imunocompromise, se recomandă utilizarea ambelor vaccinuri (PCV-7 mai întâi și PPV-23 ulterior), deoarece acest lucru nu numai că extinde acoperirea serotipurilor, dar oferă și un *efect de rapel.*

**Indicații.** Vaccinul PCV-7 este indicat de Societatea Braziliană de Pediatrie (SBP), în limita posibilităților și disponibilității, pentru toți copiii cu vârsta cuprinsă între 2 și 23 de luni

și pentru cei cu vârsta cuprinsă între 24 și 59 de luni care prezintă risc de boală pneumococică. Aceștia includ: copiii cu (1) hemoglobinopatii, (2) asplenie anatomică sau funcțională, (3) HIV, (4) imunosupresie (imunodeficiență primară, boli maligne, terapie imunosupresoare, transplant de organe solide și sindrom nefrotic) și (5) boli cronice (cardiace, pulmonare și diabet). Copiii din creșe sunt, de asemenea, considerați a fi expuși riscului și ar trebui să primească vaccinul. Vaccinul PPV-23 este recomandat de la vârsta de doi ani în prezența bolilor cardiopulmonare cronice, a bolilor hepatice, a diabetului și a alcoolismului. De asemenea, este recomandat în cazurile de asplenie, boli maligne, insuficiență renală, transplanturi și imunosupresie. Vaccinul PPV-23 este recomandat în cadrul „Campaniilor Naționale de Vaccinare a Vârstnicilor", pentru persoanele spitalizate și instituționalizate cu vârsta de 60 de ani și peste.

**Dozaj, cale de administrare și schemă de administrare.** PCV-7: doză de 0,5 ml, i.m. Dacă schema de administrare a fost începută între 2 și 6 luni, se administrează 3 doze la intervale de 6-8 săptămâni și o doză de rapel între 12 și 15 luni. Începând între 7 și 11 luni, se administrează 2 doze la intervale de 6-8 săptămâni și o doză de rapel între 12 și 15 luni. Începând între 12 și 23 de luni, se administrează 2 doze la intervale de 6-8 săptămâni. Între 24 și 59 de luni, trebuie administrat ca doză unică, cu excepția cazului în care copilul are anemie falciformă, asplenie, HIV, boli cronice sau afecțiuni imunosupresoare, caz în care se administrează 2 doze la intervale de 8 săptămâni. În aceste cazuri, la 2 luni după a doua doză de PCV-7, trebuie administrată o doză de PPV-23. PPV-23: doză de 0,5 ml, i.m. sau s.c. De la vârsta de doi ani, la persoanele cu asplenie funcțională sau anatomică și la persoanele imunocompromise: dacă prima doză de PPV-23 a fost administrată înainte de vârsta de 10 ani, se recomandă o singură doză de rapel după 3 până la 5 ani; dacă este administrată după vârsta de 10 ani, se recomandă o singură doză de rapel după 5 ani. La cei care nu sunt imunizați și care vor fi supuși unei splenectomii sau chimioterapiei, se administrează o doză de vaccin cu 14 zile înainte de procedură. Persoanele cu vârsta cuprinsă între 2 și 64 de ani

Persoanele cu vârsta de 65 de ani sau peste, care suferă de (1) boli cardiovasculare sau (2) boli pulmonare cronice, (3) diabet, (4) alcoolism, (5) boli hepatice cronice, (6) fistulă de lichid cefalorahidian, (7) care locuiesc în zone cu risc de epidemii de infecție pneumococică (cămine de sănătate, aziluri de bătrâni etc.), trebuie să primească o singură doză, iar revaccinarea nu este recomandată înainte de vârsta de 65 de ani. La adulții imunocompetenți cu vârsta de 65 de ani sau peste, se administrează o singură doză. Cei care au primit o doză de vaccin înainte de vârsta de 65 de ani trebuie să primească o a doua doză (și numai una) după vârsta de 65 de ani, cu condiția să fi trecut 5 ani de la doza anterioară.

**Reacții adverse.** PCV-7: cele mai frecvente reacții sunt locale, cum ar fi durere, edem și eritem. Pot apărea, de asemenea, febră, vărsături, diaree, iritabilitate și tulburări de somn. Toate reacțiile sunt tranzitorii. PPV-23: reacțiile adverse sunt mai frecvente la persoanele care primesc o a doua doză la intervale mai mici de 4 ani. Pot apărea durere, edem, eritem, febră, mialgie, oboseală și erupții cutanate. Anafilaxia este extrem de rară.

**Contraindicații.** PCV-7: este contraindicat la pacienții cu hipersensibilitate la latex sau la oricare dintre componentele vaccinului, inclusiv anatoxină difterică. PPV-23: alergie semnificativă la oricare dintre componentele vaccinului.

**Interacțiuni.** Ambele pot fi administrate simultan cu alte vaccinuri, în locații diferite. Imunosupresoarele, chimioterapia sau radioterapia pot scădea răspunsul imun.

**Sarcina și alăptarea.** PCV-7: Acest vaccin nu este recomandat adolescenților sau adulților. PPV-23: Siguranța utilizării vaccinului în primul trimestru de sarcină nu a fost evaluată. După această perioadă, utilizați dacă este necesar. Nu se știe dacă componentele sale trec în laptele matern; cu toate acestea, nu au fost documentate probleme; utilizați cu precauție.

## VACCINUL MENINGOCOCIC

**Prezentări.** Vaccin meningococic de grup C conjugat cu proteină difterică - CRM 197 sau cu anatoxină tetanică - TT, în formulări lichide sau liofilizate, în doze individuale de 0,5 mL. Vaccin polizaharidic meningococic A/C, liofilizat, doze individuale de 0,5 mL. Disponibil la CRIE-uri (Centre Speciale de Referință Imunobiologică), pentru situații speciale și în clinici private.

**Compoziție.** Vaccin meningococic de grup C conjugat cu proteină difterică - CRM 197: conține 10 pg de oligozaharidă meningococică de grup C conjugată cu aproximativ 15 pg de proteină CRM 197 din *Corynebacterium diphtheriae* și fosfat de aluminiu, NaCl și apă pentru injecții. Vaccin meningococic de grup C conjugat cu anatoxină tetanică - TT: conține 10 pg de polizaharidă meningococică de grup C, 10 până la 20 pg de anatoxină tetanică, hidroxid de aluminiu, NaCl și apă pentru injecții. Niciunul dintre vaccinuri nu conține conservanți. Meningococic A/C: polizaharidă capsulară purificată din *Neisseria meningitidis* grupa A și grupa C, lactoză, fosfat disodic de sodiu, fosfat monosodic de sodiu, NaCl și apă pentru injecții.

**Depozitare și aspect:** A se păstra între 2 și 8°C. A nu se congela. A se proteja de lumină, a se agita și a se omogeniza înainte de utilizare.

**Utilizare și eficacitate.** Prevenirea bolii meningococice. Eficacitatea vaccinurilor conjugate din grupa C este de până la 97%. Acestea sunt imunogene de la vârsta de două luni și induc formarea memoriei imunologice. În vaccinurile polizaharidice, componenta A este imunogenă la copiii cu vârsta peste trei luni, iar eficacitatea este de 95% timp de cel puțin 1 an; în ceea ce privește componenta C, eficacitatea este de 85 până la 100% la copiii cu vârsta peste doi ani, timp de 3 până la 5 ani. Eficacitatea clinică a vaccinurilor polizaharidice la pacienții splenectomizați nu este bine definită.

**Indicații.** Vaccinurile conjugate meningococice de grup C trebuie utilizate de la vârsta de două luni, în funcție de situația epidemiologică locală și pentru pacienții cu asplenie anatomică sau funcțională. Vaccinurile polizaharidice nu sunt ...
Recomandate ca vaccinuri de rutină și utilizate la copii și adulți în
Situații de focare și pentru călătorii în zone cu risc (de exemplu, Africa Subsahariană). De asemenea, sunt recomandate persoanelor expuse la *Neisseria meningitidis* ( laboratoare, cercetători etc.). Ori de câte ori situația de risc implică meningococ de grup C, vaccinul conjugat ar trebui să fie vaccinul de elecție.

**Dozaj, cale de administrare și schemă de administrare.** Doze de 0,5 ml, administrate intramuscular (IM). Vaccinul conjugat împotriva anatoxinei tetanice se administrează în 2 doze, la interval de 2 luni, între 2 și 12 luni. Vaccinul conjugat cu proteină difterică, pentru același interval de vârstă, se administrează în 3 doze, la interval de 2 luni. După vârsta de un an, se administrează o singură doză. Meningococ A/C: doze

de 0,5 ml, subcutanat (SC) sau intramuscular (IM). Copii între 3 și 18 luni: 2 doze, la interval de 3 luni. Pentru cei cu vârsta peste doi ani: o singură doză. Dacă riscul persistă, se administrează rapeluri la fiecare 2 până la 3 ani pentru cei care au primit vaccinul pentru prima dată înainte de vârsta de patru ani; dacă sunt mai mari, la fiecare 3 până la 5 ani. La adulți, rapelul se administrează la fiecare 5 ani. În cazul splenectomiei elective, vaccinul conjugat trebuie administrat cu cel puțin 14 zile înainte de intervenția chirurgicală.

**Reacții adverse.** Vaccinurile conjugate au o rată scăzută de reacții adverse, dar pot apărea hiperemie și durere la locul injectării, febră ușoară până la moderată, iritabilitate și, în cazuri rare, vărsături și diaree. Infecție meningococică A/C: durere locală, eritem, febră, iritabilitate și oboseală.

**Contraindicații:** Reacții grave anterioare la vaccin sau la componentele acestuia.

**Interacțiuni.** Atât vaccinurile meningococice conjugate, cât și cele polizaharidice pot fi administrate simultan cu alte vaccinuri în locuri diferite.

**Sarcină și alăptare.** Siguranța nu a fost stabilită; dacă riscul este mare, se recomandă imunizarea.

**Notă:** Un vaccin meningococic conjugat pentru grupele A/C/Y/W135 a fost deja autorizat în SUA.

## VACCINUL GRIPAL (ANTIGRIPAL)

**Prezentări.** Fiole sau seringi, în doze individuale de 0,25 ml (doză pediatrică pentru copiii sub trei ani) și 0,5 ml pentru copiii mai mari. În sistemul public de sănătate, vaccinul este ambalat în flacoane multidoză. Disponibil în clinici private și în sistemul public de sănătate.

**Compoziție:** Tulpini fracționate și inactivate ale virusului *gripal* , dezvoltate în ouă de găină embrionate. În general, două tulpini de tip A și o tulpină de tip B. Compoziția este revizuită și modificată semestrial de către OMS, în funcție de prevalența globală a virusului. Conține timerosal sau fenoxietanol și urme de neomicină sau gentamicină, în funcție de producător.

**Depozitare și aspect.** Acestea trebuie păstrate între 2 și 8°C. Nu pot fi congelate. Vaccinurile au un aspect transparent.

**Utilizare și eficacitate.** Prevenirea gripei. Eficacitatea variază de la 45 la 90%, în funcție de vârsta și starea de sănătate a persoanei vaccinate. Persoanele în vârstă și cele imunocompromise au un răspuns mai scăzut, dar, în ciuda acestui fapt, indicația este întărită de scăderea morbidității și mortalității în aceste cazuri.

**Indicații.** Este indicat tuturor persoanelor cu vârsta peste 50 de ani, copiilor cu vârsta cuprinsă între 6 și 23 de luni și femeilor însărcinate, datorită incidenței crescute a spitalizărilor cauzate de virusul gripal în aceste situații. Femeile însărcinate sunt considerate a fi expuse riscului de complicații gripale și trebuie vaccinate (de preferință din trimestrul al doilea, dacă sarcina va progresa în timpul sezonului gripal). Dacă femeia însărcinată are vreo afecțiune de risc (emfizem, de exemplu), vaccinarea trebuie efectuată oricând în timpul sarcinii. De asemenea, este indicat de la vârsta de șase luni, la orice vârstă, persoanelor cu boli cronice, în special persoanelor imunocompromise, celor cu boli pulmonare și celor cu boli de inimă. Pe lângă aceste indicații, este un vaccin recomandat oficial pentru lucrătorii din domeniul sănătății și este opțional pentru persoanele sănătoase, cu scopul de a reduce riscul de a contracta gripa.

**Dozaj, cale de administrare și schemă de administrare.** Se administrează anual, intramuscular (IM), de preferință toamna. Schema de vaccinare și numărul de doze, conform tabelului 1.6.

**Reacții adverse.** În primele 48 de ore pot apărea reacții locale, febră, mialgie, cefalee, somnolență sau oboseală. Sindromul Guillain-Barré a fost asociat temporal cu vaccinul, dar relația cauzală este pusă sub semnul întrebării. Anafilaxia este extrem de rară.

**Contraindicații:** Reacție anafilactică la proteinele din ouăle de găină și neomicină. Antecedente de sindrom Guillain-Barré sau alte boli neurologice legate de o doză anterioară de vaccin.

**Interacțiuni.** Poate fi administrat simultan cu alte vaccinuri, în locații diferite. Deși vaccinul poate modifica clearance-ul hepatic al unor medicamente utilizate în mod obișnuit (fenitoină, teofilină, warfarină), magnitudinea acestor modificări nu este semnificativă clinic.

**Tabelul 1.6** GHID PENTRU UTILIZAREA VACCINULUI ANTIGRIPAL

| Vârstă | Doza | Numărul de doze | Interval | Prin |
|---|---|---|---|---|
| 6-35 luni | 0,25 ml | 1-2* | 1 lună | IM |
| 3-8 ani | 0,5 ml | 1-2* | 1 lună | IM |
| 9 ani sau mai mult | 0,5 ml | 1 | | IM |

Două doze se administrează doar în primul an de vaccinare a copilului. În al doilea an de vaccinare, chiar dacă copilul a primit anterior o singură doză, va primi o singură doză.

**Sarcina și alăptarea** nu sunt contraindicații.

**Notă:** Vârsta recomandată de Ministerul Sănătății pentru utilizarea vaccinului antigripal în cadrul „Campaniilor Naționale de Vaccinare a Persoanelor Vârstnice" este de 60 de ani.

## VACCINUL ÎMPOTRIVA FEBREI GALBENE

**Prezentări.** Produs liofilizat, prezentat în flacoane cu 5 și 50 de doze. Include diluant (apă pentru preparate injectabile). Disponibil exclusiv prin sistemul public de sănătate.

**Compoziție.** După diluare, fiecare doză conține cel puțin 1.000 DL50 ( doză letală la șoareci) sau echivalentul în UFP (unități formatoare de plăci) de virus viu atenuat al febrei galbene din tulpina 17D, cultivat în ouă embrionate. De asemenea, conține zaharoză, glutamat de sodiu, sorbitol, gelatină bovină hidrolizată, eritromicină și kanamicină.

**Depozitare și aspect.** Vaccinul trebuie protejat de lumină și păstrat la -20°C sau între 2 și 8°C. Diluantul trebuie păstrat între 2 și 8°C. După reconstituire, este ușor opalescent și gălbui și trebuie păstrat între 2 și 8°C (a nu se congela) și utilizat în termen de 4 ore.

**Utilizare 0 eficacitate.** Prevenirea febrei galbene. Seroconversia apare la 90% dintre cei vaccinați începând cu a zecea zi după aplicare și la 99% după 30 de zile, durând cel puțin 10 ani.

**Indicații.** Conform Ordonanței Ministerului Sănătății nr. 597 din 8 aprilie 2004, vaccinul

împotriva febrei galbene este indicat persoanelor cu vârsta de peste nouă luni care locuiesc sau vor călători în zone endemice din Brazilia sau în străinătate (vezi lista site-urilor web la sfârșitul acestui capitol). Ordonanța Ministerului Sănătății nr. 1986 din 25 octombrie 2001 adoptă vaccinarea obligatorie pentru lucrătorii din zonele de risc (port, aeroport etc.), impunând un certificat internațional de vaccinare valabil pentru...

Călătorilor care sosesc din țări cu transmitere a febrei galbene li se recomandă să se vaccineze, iar vaccinarea este recomandată călătorilor care merg în zone endemice și țări cu transmitere a febrei galbene.

**Dozaj, cale de administrare și schemă.** Doză unică de 0,5 ml, s.c. Doze de rapel la fiecare 10 ani dacă există risc de expunere.

**Reacții adverse.** Febră, stare generală de rău, dureri de cap și dureri musculare la 5 până la 10 zile după vaccinare, cu o durată de 1 până la 2 zile. Reacțiile de hipersensibilitate imediată, însoțite de erupții cutanate și urticarie, sunt rare și apar în principal la persoanele cu antecedente de alergie la ouă sau gelatină. Reacțiile adverse severe, cum ar fi encefalita postvaccinare și insuficiența multiplă de organe, cunoscute sub numele de „boală viscerotropă asociată cu vaccinul împotriva febrei galbene", sunt extrem de rare.

**Contraindicații:** Vaccinul este contraindicat copiilor sub șase luni (risc crescut de encefalită) și persoanelor cu alergii severe la ouă. Este contraindicat în timpul sarcinii și la persoanele imunocompromise, cu excepția cazurilor cu risc crescut de transmitere și dacă starea clinică a pacientului permite. Luați în considerare alte metode de protecție. Precauții: Vaccinul nu este recomandat copiilor cu vârsta cuprinsă între 6 și 8 luni, cu excepția perioadelor epidemice.

**Interacțiuni.** Nu există interferențe în administrarea simultană a vaccinului împotriva febrei galbene și a vaccinurilor inactivate. Vaccinurile cu virusuri vii trebuie administrate în aceeași zi, fără a interfera cu răspunsul imun sau cu un interval de 30 de zile între ele. Excepții de la regulă: vaccinul împotriva febrei galbene poate fi administrat oricând după vaccinul monovalent împotriva rujeolei; vaccinurile împotriva febrei galbene, poliomieliticii și febrei tifoide (Ty21a) pot fi administrate la orice interval. Administrarea intramusculară a imunoglobulinelor nu interferează cu răspunsul imun la vaccinul împotriva febrei galbene, deoarece Ig-urile sunt produse în general în țări în care boala nu este prezentă. Cu toate acestea, în cazul sângelui și al produselor din sânge, pot apărea interferențe dacă acestea conțin o cantitate substanțială de anticorpi împotriva virusului febrei galbene, care depinde de epidemiologia locală a bolii.

**Sarcina și alăptarea.** Evitați administrarea în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care există un risc semnificativ de transmitere. Puținele cazuri publicate de infecție congenitală cu virusul vaccinal nu au fost asociate cu anomalii fetale. Nu există raportări de transmitere a virusului vaccinal prin laptele matern; cu toate acestea, vaccinarea trebuie evitată din cauza riscurilor teoretice de transmitere.

## Vaccinul împotriva rujeolei, oreionului și rubeolei (ROR)

**Prezentări.** Sunt liofilizate și pot fi găsite în flacoane unidoză de 0,5 ml sau în cutii de 10 doze. Disponibile în clinici private și în sistemul public de sănătate.

**Compoziție.** Vaccinurile MMR sunt cultivate în celule embrionare de pui și conțin virusuri vii atenuate din următoarele tulpini: rujeolă (linia Schwarz sau Edmonston - Enders),

rubeolă (Wistar RA 27/3) și oreion (derivate din RIT 4385).

(din tulpina Jeryl Lynn, Urabe AM9 sau Jeryl Lynn - nivelul B). Compoziția variază în funcție de laboratorul producător. Vaccinurile de la diferiți producători pot conține aminoacizi, albumină umană, lactoză, manitol, neomicină, sorbitol și gelatină hidrolizată, iar apa sterilă este utilizată ca diluant.

**Depozitare și aspect.** Acestea trebuie păstrate între 2 și 8°C. După reconstituire, sunt incolore, gălbui sau roz deschis. Trebuie protejate de lumina directă a soarelui. Flacoanele multidoză trebuie utilizate în termen de 8 ore de la diluare.

**Utilizare și eficacitate.** Se utilizează pentru prevenirea rujeolei, oreionului și rubeolei. Când cele două doze recomandate sunt administrate după vârsta de un an, cu un interval minim de o lună, eficacitatea este mai mare de 99% pentru toate cele trei boli.

**Indicații.** Indicat pentru toți copiii de la vârsta de un an. De asemenea, indicat pentru adolescenți și adulți care nu sunt imunizați sau care nu au dovezi medico-laboratorii de imunitate la cele trei boli. Recomandat pentru controlul epidemiilor. În toate situațiile descrise și pentru copiii cu vârsta peste un an, se recomandă utilizarea vaccinului MMR.

**Dozaj, cale de administrare și schemă de administrare.** O doză de 0,5 ml, de preferință subcutanată (SC), se administrează în mod convențional în brațul stâng. Prima doză se administrează la vârsta de un an, iar a doua între patru și șase ani. Cei care nu au primit această a doua doză trebuie vaccinați la începutul adolescenței. La adulți, vaccinul se administrează într-o singură doză dacă scopul este imunizarea împotriva rubeolei sau oreionului. Cei care au primit două doze de vaccin după vârsta de un an, cu un interval minim de o lună între ele, sunt considerați imuni la rujeolă. Pacienții seropozitivi trebuie vaccinați – cu excepția celor grav compromiși – cu două doze, respectând un interval minim de o lună.

**Reacții adverse. Pot apărea** febră, *erupții cutanate tranzitorii* , encefalită, encefalopatie, panencefalită sclerozantă subacută, limfadenopatie, artrită, artralgie, trombocitopenie, neurită periferică tranzitorie, surditate, parotită, orhită și convulsii febrile. Reacțiile alergice atribuite proteinelor din ouă și urmelor de neomicină sunt rare. Vaccinarea persoanelor deja imunizate prin boală sau vaccin nu este asociată cu o creștere a efectelor adverse.

**Contraindicații:** Imunosupresie congenitală sau dobândită, deoarece replicarea virală poate fi potențată și prelungită. În cazul terapiei imunosupresive, așteptați 3 luni de la întreruperea acesteia pentru vaccinare sau vaccinați cu 2 săptămâni înainte de începerea acesteia. Reacție anafilactică la utilizarea neomicinei. Dermatita de contact cu neomicină și reacția de hipersensibilitate (chiar și șoc anafilactic) la ingerarea de ouă de găină nu sunt contraindicații pentru vaccinare, ci mai degrabă precauții. Sunt contraindicate în timpul sarcinii.

**Interacțiuni.** Pot fi administrate simultan cu alte vaccinuri, în locații diferite. Vaccinurile cu virusuri vii (varicelă, de exemplu), atunci când nu sunt administrate în aceeași zi, se respectă un interval de 30 de zile. Excepție face OPV, care nu necesită interval. Când se utilizează imunoglobuline și/sau sânge.

și derivați, trebuie să administrăm vaccinul cu 2 săptămâni înainte sau cu 3 până la 11 luni după. Vezi Tabelul 1.2, pagina 18. Dacă aceste intervale nu sunt respectate, se recomandă repetarea vaccinării la momentul potrivit.

**Sarcina și alăptarea.** Nu utilizați în timpul sarcinii și evitați sarcina timp de 1 lună după

aplicare, din cauza riscurilor teoretice. Alăptarea nu este o contraindicație pentru utilizarea vaccinului.

## vaccinul împotriva varicelei

**Prezentări.** Liofilizat, în doze individuale de 0,5 ml. Disponibil la CRIE-uri (Centre de Referință Imunobiologică Specială), pentru cazuri selectate și în clinici private.

**Compoziție.** Vaccinurile provenite de la diferite laboratoare conțin 1.000 sau mai multe unități formatoare de placă (UFP) de virus varicelic viu atenuat din tulpina OKA, stabilizator (zaharoză, gelatină, glutamat monosodic, clorură de sodiu sau potasiu, fosfat de sodiu, fosfat de potasiu), diluant (clorură de sodiu și apă pentru injecții) și neomicină, kanamicină sau eritromicină. De asemenea, pot conține lactoză, aminoacizi și albumină umană.

**Depozitare și aspect.** A se păstra între 2 și 8°C și ferit de lumină. Vaccinul liofilizat nu este afectat de congelare. Se administrează imediat după reconstituire sau, în termen de cel mult 30 de minute. După reconstituire, are un aspect limpede, incolor sau galben pal.

**Utilizare și eficacitate.** Prevenirea varicelei. La copii, eficacitatea este de 85 până la 90% în prevenirea varicelei în timpul epidemiilor și de 100% în prevenirea formelor moderate până la severe ale bolii. Adolescenții (13 ani sau peste) și adulții prezintă un răspuns imun în proporție de 78% după o doză de vaccin și de 99% după a doua. În prezent, se discută necesitatea unei doze de rapel la copii, din cauza tendinței de scădere a circulației virusului sălbatic, ceea ce ar duce la o posibilitate mai mică a unui efect *de rapel natural* .

**Indicații.** Recomandat de Societatea Braziliană de Pediatrie (SBP) pentru toți copiii de la 12 luni și adolescenții susceptibili, ori de câte ori este posibil și disponibil. Se încurajează vaccinarea adulților susceptibili, în special a celor cu risc crescut de expunere, cum ar fi profesioniștii din domeniul sănătății, persoanele care intră în contact cu copii mici și femeile de vârstă fertilă. Se recomandă pentru profilaxia post-expunere împotriva varicelei, administrată în primele 3 până la 5 zile, cât mai curând posibil după contact. Ministerul Sănătății (MS) recomandă vaccinul împotriva varicelei pentru copiii asimptomatici seropozitivi; cu toate acestea, pentru adolescenți și adulți, MS nu îl recomandă din cauza lipsei de date care să susțină utilizarea sa de rutină. În aceste cazuri, unii specialiști recomandă evaluarea stării imunologice a pacientului și a situației epidemiologice locale.

**Dozaj, cale de administrare și schemă de administrare.** Între 12 luni și 12 ani: doză unică de 0,5 ml, s.c. După acest interval de vârstă, se administrează 2 doze la interval de 4 până la 8 săptămâni. La pacienții asimptomatici HIV-pozitivi, atunci când este indicat, se administrează 2 doze la interval de 3 luni.

**Reacții adverse.** Cele mai frecvente reacții sunt durerea, edemul, eritemul, febra și *erupția variceliformă* (la 5 până la 26 de zile după imunizare). Rareori, pot apărea herpes zoster, encefalită, ataxie, eritem multiform, sindrom Stevens-Johnson, trombocitopenie, convulsii și neuropatie.

**Contraindicații:** Alergie severă la oricare dintre componentele vaccinului și boli sau terapie imunosupresoare. Precauții: La copiii care urmează terapie cu salicilat, se va evalua riscul teoretic de a dezvolta sindromul Reye atunci când acest medicament este combinat cu virusul vaccinal.

**Interacțiuni.** Poate fi administrat simultan cu alte vaccinuri în locuri diferite. Vaccinurile

cu virusuri vii, atunci când nu sunt administrate în aceeași zi, trebuie administrate la un interval de cel puțin o lună (cu excepția OPV). Sângele și produsele sanguine, inclusiv imunoglobulinele, interferează cu răspunsul vaccinal. Consultați tabelul 1.2 de la pagina 18 pentru intervalele recomandate. Aceste produse pot fi administrate la trei săptămâni după administrarea vaccinului. Dacă acest interval nu este respectat, repetați vaccinarea la momentul potrivit. Evitați salicilații timp de 6 săptămâni după administrarea vaccinului din cauza asocierii dintre boală/salicilat și sindromul Reye.

**Sarcina și alăptarea.** Efectele virusului vaccinal asupra fătului sunt necunoscute; prin urmare, vaccinul nu trebuie administrat femeilor însărcinate. Femeilor aflate la vârsta fertilă care au fost vaccinate trebuie sfătuite să nu rămână însărcinate timp de 1 lună după administrarea vaccinului. Nu se știe dacă virusul vaccinal se transmite prin laptele matern; prin urmare, vaccinul trebuie administrat numai dacă riscul de expunere maternă este ridicat.

## IMUNOGLOBULINĂ UMANĂ
## Împotriva varicelo-zosterianului (VZIG)

**Prezentări.** Flacoane care conțin 125 U sau 625 U. Disponibile numai la CRIE-uri, pentru anumite cazuri.

**Compoziție.** VZIG este o soluție sterilă preparată cu plasmă de la donatori sănătoși cu titruri ridicate de anticorpi împotriva varicelei. Conține globulină și glicină. Se estimează că conține de 10 ori mai mulți anticorpi împotriva virusului varicelo-zosterian decât Ig-ul uman.

**Depozitare și aspect.** A se păstra între 2 și 8°C. Este o soluție incoloră.

**Utilizare și eficacitate.** Prevenirea varicelei după expunere. Unii copii care primesc VZIG pot dezvolta boala, adesea într-o formă modificată, dar apariția complicațiilor și a decesului este semnificativ mai mică. Durata protecției este necunoscută, dar ar trebui să dureze 3 săptămâni. Dacă există un nou contact după această perioadă, se repetă vaccinarea.

**Indicații.** VZIG este recomandată pentru profilaxia post-expunere la (1) copii imunocompromiși fără antecedente de boală sau vaccinare, (2) femei însărcinate susceptibile, (3) nou-născuți ai căror mame au avut varicelă cu 5 zile înainte de naștere și până la 2 zile după naștere.

după, (4) sugari prematuri spitalizați cu 28 de săptămâni de gestație sau mai mult, copii ai mamelor fără antecedente de varicelă sau fără dovezi serologice de protecție, (5) sugari prematuri spitalizați cu mai puțin de 28 de săptămâni de gestație sau cu o greutate la naștere egală sau mai mică de 1.000 g, indiferent de imunitatea maternă. Nou-născutul la termen, chiar dacă mama este sensibilă, nu trebuie să primească VZIG post-expunere. Gestionarea expunerii spitalicești. Persoanele sensibile la risc expuse trebuie identificate. Se recomandă externarea rapidă din spital și, dacă acest lucru nu este posibil, acestea trebuie ținute în izolare între a 8-a și a 21-a zi după contact și, la cei care au primit VZIG, până la 28 de zile. Profesioniștii din domeniul sănătății sensibili trebuie îndepărtați din contactul cu pacienții între a 8-a și a 21-a zi după contact sau până în a 28-a zi dacă au primit VZIG. Vaccinul este recomandat profesioniștilor din domeniul sănătății neimunizați la care contactul nu duce la boală.

**Dozaj, cale de administrare și schemă de administrare.** Doza de 125 U/10 kg (minim 125 U și maxim 625 U, 5 fiole), intramuscular. Trebuie administrat cât mai curând

posibil, în maxim 96 de ore de la contact. Vezi Tabelul 1.3, la pagina 19. Deoarece administrarea de VZIG poate permite o infecție asimptomatică, pacienții trebuie testați la 2 luni după utilizare pentru a li se evalua starea imună și, dacă nu se constată imunitate, se recomandă utilizarea vaccinului.

**Reacții adverse:** Disconfort la locul aplicării, durere, eritem, edem, simptome gastrointestinale, stare generală de rău, cefalee, *erupții cutanate.* Rareori apar simptome respiratorii, angioedem și reacție anafilactică.

**Contraindicații.** VZIG trebuie utilizat cu precauție la persoanele cu antecedente de alergie sistemică la utilizarea anterioară de imunoglobuline. Trebuie evitat la persoanele cu trombocitopenie sau alte tulburări de coagulare, cu excepția cazului în care beneficiul depășește riscul injectării intramusculare.

**Interacțiuni.** VZIG nu trebuie administrat în primele 3 săptămâni după utilizarea vaccinurilor cu virusuri vii (cu excepția OPV). Dacă acest interval nu este respectat, repetați vaccinările la intervalul corespunzător sau testați imunitatea în laborator. Vezi Tabelul 1.2, la pagina 18.

**Sarcina și alăptare.** Femeile însărcinate susceptibile prezintă un risc mai mare de boli grave și complicații decât populația generală. Fătul este, de asemenea, expus riscului, în special dacă mama este infectată în prima jumătate a sarcinii. Administrarea de VZIG nu garantează prevenirea viremiei, infecției fetale, sindromului de varicelă congenitală sau varicelei neonatale; prin urmare, indicația pentru VZIG în sarcină este de a preveni complicațiile varicelei la mamă. Nu există date privind utilizarea sa în timpul alăptării.

**Observații.** Varicela, la fel ca majoritatea infecțiilor virale din copilărie, este în general mai severă la adolescenți și adulți, iar decizia de a administra VZIG trebuie să se bazeze pe factori individuali. Aciclovirul, inițiat în primele 24 de ore de la debutul bolii, poate fi o alternativă pentru aceste persoane. Pacienții care primesc doze mari de IVIG (400 mg/kg sau mai mult) trebuie considerați protejați și probabil nu necesită VZIG.

cu condiția ca ultima doză de IVIG să fi fost administrată cu 3 săptămâni sau mai puțin înainte de expunere.

## VACCINUL ÎMPOTRIVA HEPATITEI A

**Prezentări.** Lichide în flacoane sau seringi cu doze individuale de 0,5 ml pentru copii și adolescenți și 1,0 ml pentru adulți. Există și prezentări combinate cu vaccinul împotriva hepatitei B pentru aceleași grupe de vârstă. Vaccinul împotriva hepatitei A nu face parte din schema de vaccinare de bază a Ministerului Sănătății, dar este furnizat în situații speciale de către CRIE-uri (Centre Speciale de Referință pentru Imunizare). Disponibil, atât în prezentări izolate, cât și combinate, în clinici private.

**Compoziție.** Vaccinurile conțin o suspensie de virusuri ale hepatitei A inactivate cu formaldehidă. Deoarece nu există un standard internațional de referință, conținutul de antigen este exprimat conform standardului propriu de referință al laboratorului. Doze pediatrice/adolescenți de 0,5 ml cu 25 U sau 720 U.EL; doze pentru adulți de 1 ml cu 50 U sau 1.440 U.EL. Există un vaccin împotriva hepatitei A cu o singură prezentare atât pentru copii de la un an, cât și pentru adulți, cu 160 U în doze de 0,5 ml. De asemenea, pot conține hidroxid de aluminiu, borat de sodiu, NaCl, 2-fenoxietanol, polisorbat 20, supliment de aminoacizi, fosfat disodic, fosfat monopotasic, KCl, formaldehidă, urme de neomicină și apă pentru preparate injectabile.

**Depozitare și aspect.** A se păstra între 2 și 8°C. Nu au o culoare anume, dar sunt ușor opace după agitare.

**Utilizare și eficacitate.** Nivelurile protectoare anti-HAV sunt atinse la 30 de zile după prima doză la 95 până la 100% dintre cei vaccinați și la 100% la 30 de zile după a doua doză. Testele serologice disponibile comercial pot să nu fie suficient de sensibile pentru a măsura titrurile scăzute de anticorpi obținute după vaccinare sau 1 g, prin urmare, nu sunt indicate. În populațiile în care se așteaptă rate mari de infecție naturală, trebuie luate în considerare testele serologice pre-imunizare (cu excepția copiilor). Interferența cauzată de anticorpii materni este raportată dacă vaccinul este administrat înainte de vârsta de un an. Pacienții aflați în hemodializă sau cu deficiențe ale sistemului imunitar pot necesita mai multe doze.

**Indicații.** Vaccinul este recomandat de Societatea Braziliană de Pediatrie (SBP) pentru toți copiii cu vârsta de la 1 sau 2 ani, în funcție de produsul utilizat. De asemenea, este indicat pentru grupurile cu risc profesional: (1) lucrătorii din domeniul sănătății, (2) îngrijitorii de creșe și aziluri de bătrâni, (3) persoanele care manipulează deșeuri și alimente și (4) călătorii în zone cu endemicitate ridicată. De asemenea, pentru alte grupuri de risc: (5) pacienții cu boli hepatice cronice, (6) pacienții hemodializați, (7) homosexualii, (8) hemofilii, (9) consumatorii de droguri intravenoase și (10) persoanele care trăiesc în comunități închise.

**Dozaj, cale de administrare și schemă de administrare.** Doza este de 0,5 ml pentru copii și adolescenți și de 0,5 sau 1 ml pentru adulți (în funcție de prezentare), administrată intramuscular (IM). Schema de administrare este de 2 doze, cu un interval de 6 până la 12 luni.

**Reacții adverse.** Pot apărea dureri locale, dureri de cap, febră, oboseală, greață și pierderea poftei de mâncare. Copiii sunt mai puțin predispuși la aceste reacții, iar incidența acestor efecte tinde să scadă odată cu a doua doză.

**Contraindicații:** Hipersensibilitate la oricare dintre componentele vaccinului.

**Interacțiuni.** Nu există interferențe cu răspunsul imun atunci când sunt utilizate simultan cu alte vaccinuri și acestea pot fi utilizate în combinație cu vaccinul împotriva hepatitei B.

**Sarcina și alăptare.** Siguranța în timpul sarcinii nu a fost determinată, dar, deoarece sunt produse din virusuri inactivate, teoretic riscurile sunt scăzute. Pot fi utilizate în timpul alăptării.

**Note:** Vaccinul combinat împotriva hepatitei B se administrează în 3 doze: 0, 1 și 6 până la 12 luni. Această combinație este acum aprobată pentru utilizare în 2 doze (0 și 6 până la 12 luni) la copii și adolescenți, utilizând forma de prezentare pentru adulți.

## IMUNOGLOBULINARE UMANĂ

**Prezentare.** Fiole de 2 ml. Disponibile la CRIE-uri (Centre Specializate de Reabilitare), pentru situații speciale și în clinici private.

**Compoziție.** Fiecare ml (fiolă de 2 ml) conține 160 mg de imunoglobulină G umană, cu cel puțin 95% IgG, anticorpi împotriva hepatitei A (anti-HAV) - 100 UI, urme de IgA și IgM, acid aminoacetic (glicină), NaCl și apă pentru injecții.

**Depozitare și aspect.** A se păstra între 2 și 8°C. Este o soluție limpede, incoloră până

la gălbuie. Nu utilizați dacă este tulbure. După deschidere, conținutul trebuie utilizat imediat.

**Utilizare și eficacitate.** Se utilizează în profilaxia pre- și post-expunere pentru hepatita A și profilaxia post-expunere pentru rujeolă. Nivelurile de anticorpi sunt atinse în 4 până la 7 zile. Eficacitate pentru hepatita A: previne 85% din cazuri atunci când este administrat precoce; atunci când este administrat ulterior, atenuează expresia clinică a infecției. Eficacitate pentru rujeolă: atunci când este aplicat la timp și în doza adecvată, previne 80% din cazuri.

**Indicații:** Înlocuire terapeutică în deficitul de anticorpi, profilaxie pre-expunere pentru hepatita A și profilaxie post-expunere pentru hepatita A și rujeolă. În profilaxia post-expunere pentru hepatita A, Ig este recomandată pentru contactele casnice sau sexuale ale unei persoane cu boală confirmată. De asemenea, este recomandată pentru angajații sau utilizatorii creșelor, instituțiilor și azilurilor de bătrâni unde au apărut unul sau mai multe cazuri de hepatită A la copii sau angajați sau când există doi sau mai mulți contacte casnice ale angajaților infectați. Dacă centrul deservește copii care nu poartă scutece, Ig trebuie administrată numai contactelor din aceeași cameră ca și cazul index. Dacă boala este scăpată de sub control (cazuri de hepatită A la trei sau mai mulți membri ai familiei persoanelor care frecventează sau lucrează la creșă), Ig trebuie luată în considerare și pentru contactele casnice ale copiilor care poartă scutece. Persoane cu o sursă comună de expunere: dacă hepatita A este diagnosticată într-o...

Oricine manipulează alimente, precum și toți angajații care lucrează în aceeași locație, ar trebui să primească Ig. De asemenea, este indicat pentru persoanele din școli, spitale sau locuri de muncă unde au apărut mai multe cazuri cu transmitere documentată. În profilaxia pre-expunere pentru hepatita A, Ig trebuie administrat persoanelor care călătoresc în țări cu endemicitate ridicată sau medie. În profilaxia post-expunere pentru rujeolă, Ig este recomandat pentru contactele susceptibile din gospodărie, în special copiii cu vârsta de un an sau mai mici. De asemenea, este recomandat pentru persoanele imunocompromise, chiar dacă sunt vaccinate corespunzător, și pentru femeile însărcinate, când riscul de complicații este mai mare (naștere prematură și avort spontan). Copiii sub cinci luni au de obicei protecție parțială sau totală împotriva anticorpilor dobândiți pasiv de la mamă.

**Dozaj, cale de administrare și schemă de administrare.** Se administrează intramuscular (IM) într-o masă musculară mare, cum ar fi mușchiul deltoid sau fesier. La copiii sub doi ani, se administrează în regiunea anterolaterală a coapsei. Pentru înlocuirea terapeutică, se administrează 0,66 ml/kg/lună. Pentru profilaxia post-expunere împotriva hepatitei A, se administrează 0,02 ml/kg (maxim 2 ml) la maximum 2 săptămâni după ultimul contact. Dacă persoana a primit o doză de 1 g acum 1 lună sau mai puțin, nu este necesară o doză suplimentară. Pentru pre-expunerea la hepatita A, doza de 0,02 ml/kg protejează timp de 3 luni, iar doza de 0,06 ml/kg (maxim 5 ml) timp de 5 luni. Se repetă la fiecare 5 luni dacă expunerea persistă. Vaccinul este preferat pentru profilaxia pre-expunere de la vârsta de un an. Pentru profilaxia post-expunere împotriva rujeolei, administrați 1 g în doză de 0,25 până la 0,5 ml/kg (dacă imunocompromisul este prezent), maxim 15 ml, în decurs de 3 până la 6 zile de la expunere. Vaccinul antirujeolic administrat singur în decurs de 3 zile de la expunere protejează eficient împotriva bolii. Vezi tabelul 1.3 de la pagina 19.

**Reacții adverse:** Durere și umflare la locul injectării, febră, cefalee, greață, vărsături, stare generală de rău, detresă respiratorie și reacții cardiovasculare. Reacțiile anafilactice

sunt rare. Deoarece IgA conține urme de IgA, pacienții cu deficit de IgA pot, în cazuri rare, să dezvolte anticorpi anti-IgA și să reacționeze la o doză ulterioară de IgA, transfuzie de sânge sau transfuzie de plasmă, prezentând reacții sistemice cu frisoane, febră și sindrom asemănător șocului. Persoanele sănătoase care primesc IgA pot dezvolta anticorpi împotriva IgA heterologă. Intoxicația cu timerosal este o complicație rară care a fost raportată la pacienții care primesc terapie prelungită cu Ig pentru agamaglobulinemie.

**Contraindicații.** La persoanele cu trombocitopenie severă sau alte tulburări de coagulare la care administrarea intramusculară este contraindicată, se pot utiliza imunoglobuline intravenoase (IVIG).

**Interacțiuni:** Ig nu interferează cu vaccinurile inactivate și cu unele vaccinuri cu virusuri vii, cum ar fi OPV și febra galbenă. Poate interfera cu răspunsul imun la vaccinurile cu virusuri vii împotriva rujeolei (monovalente sau combinate) și împotriva varicelei. Vezi tabelul 1.2 de la pagina 18. Dacă este posibil, Ig trebuie administrat doar la 2 săptămâni după utilizarea acestor vaccinuri (interval de 3 săptămâni de la vaccinul împotriva varicelei) sau vaccinurile trebuie administrate între 3 și 6 luni după utilizarea Ig. Dacă intervalul nu este respectat, vaccinul trebuie repetat la momentul potrivit.

**Sarcina și alăptare.** Acestea pot fi utilizate în timpul sarcinii și alăptării.

**Note:** Persoanele care au primit cel puțin 100 mg/kg de IVIG cu până la 3 săptămâni înainte de expunere trebuie protejate împotriva rujeolei și hepatitei A. Nu este recomandat pentru controlul epidemiilor de rujeolă. În cazul rubeolei, Ig-urile nu previn infecția sau viremia și pot modifica sau suprima simptomele, dând un fals sentiment de securitate. Nu este indicat pentru protecția împotriva oreionului.

## VACCINUL ANTI-RABIC

**Prezentări.** Vaccin antirabic cu celule diploide umane - HDCV: liofilizat, doze individuale de 1 ml după diluție. Vaccin antirabic cu celule vero umane - PVRV: liofilizat, doze individuale de 0,5 ml după diluție. Disponibil în clinici private și în sistemul public de sănătate. Vaccinul Fuenzalida și Palacios a început să fie înlocuit cu vaccinuri pe culturi celulare începând cu 2002 și în prezent nu mai este utilizat în sistemul public de sănătate.

**Compoziție.** HDCV: Virus inactivat, cultivat în celule diploide umane, diluat în apă. Poate conține neomicină. PVRV: Virus inactivat, cultivat în celule renale de maimuță verde africană (celule Vero), diluat în soluție de NaCl. Conține maltoză, albumină umană, streptomicină și neomicină și/sau polimixină B.

**Depozitare și aspect.** A se păstra între 2 și 8°C; a nu se congela. HDCV: culoare violet sau roșie după diluare, limpede și ușor opalescentă. A se utiliza imediat după diluare. PVRV: soluție omogenă și limpede după diluare, fără particule în suspensie.

**Utilizare și eficacitate.** Prevenirea rabiei. Eficacitate de 96 până la 99% și, atunci când este asociată cu RIG, 100%. Bolile și medicamentele imunosupresoare, anestezia, corticosteroizii, chimioprofilaxia malariei, clorochina și, eventual, meflochina pot interfera cu răspunsul vaccinal. Dacă este posibil, întrerupeți tratamentul imunosupresor la începerea schemei de vaccinare. **Indicații.** Utilizare pre-expunere la medicii veterinari, tehnicienii de laborator care manipulează virusul rabic, manipulanții de animale susceptibile de a fi purtătoare ale virusului, fermierii din zonele endemice, naturaliștii și călătorii în zonele endemice. Post-expunere, la persoanele expuse la mușcături, zgârieturi, lins al mucoaselor sau pielii cu întreruperi de continuitate, cauzate de animale

domestice sau sălbatice care sunt turbate, suspectate, dispărute sau moarte. Utilizarea concomitentă a imunizării pasive și active este necesară pentru o terapie optimă. Consultați tabelul 1.7 de la pagina 50. Pentru persoanele expuse care au fost deja vaccinate, consultați Manualul de standarde tehnice pentru tratamentul profilactic antirabic uman de la Ministerul Sănătății. Consultați lista site-urilor web de la sfârșitul acestui capitol.

**Dozaj, cale de administrare și schemă de administrare.** Doze de 1 sau 0,5 ml, în funcție de tipul de vaccin. Injecție intramusculară profundă în deltoidul sau vastus lateralis al coapsei (nu injectați în fesier). Administrați doza completă, indiferent de vârstă. Pre-expunere: vaccinați în zilele 0, 7 și 21 sau 28. Majorii producători recomandă o doză de rapel după 1 an.

Cu o pregătire tehnică adecvată, calea intradermică poate fi utilizată pre-expunere, administrând doze de 0,1 ml la aceleași intervale. Se recomandă monitorizarea serologică între 10 și 14 zile după ultima doză. Ulterior, dacă riscul persistă, se aplică rapeluri periodice la fiecare 2 până la 5 ani sau când titrurile de anticorpi sunt sub 0,5 UI/ml. Post-expunere: se inițiază tratamentul cât mai curând posibil (în primele 24 de ore) sau oricând, indiferent de timpul scurs de la expunere. Se vaccinează în zilele 0, 3, 7, 14 și 28 și nu se administrează niciodată vaccin antirabic și imunoglobulină antirabică umană (RIG) sau antiser antirabic ecvin (SAR) în aceeași regiune anatomică. (A se vedea tabelul 1.7.) Comitetul consultativ pentru practici de imunizare din Statele Unite (ACIP) recomandă ca pacienții imunocompromiși sau cei care urmează tratamente care pot interfera cu răspunsul vaccinal să primească, de asemenea, imunoglobulină și să fie supuși monitorizării serologice. În cazul administrării dozelor întârziate, consultați Manualul de standarde tehnice pentru tratamentul profilactic antirabic uman de la Ministerul Sănătății. Vedeți lista site-urilor web de la sfârșitul acestui capitol.

**Reacții adverse:** Durerea, eritemul și edemul la locul injectării apar la 15 până la 74% dintre persoanele vaccinate. Pot apărea dureri de cap, greață, dureri abdominale, crampe, amețeli și febră. Manifestările neurologice (rapoarte de cazuri similare cu sindromul Guillain-Barré) și reacțiile alergice, de la urticarie la anafilaxie, sunt rare.

**Contraindicații:** Din cauza progresiei fatale a rabiei, nu există contraindicații. Dacă apar reacții alergice, tipul de vaccin poate fi schimbat. Precauții: persoanele cu antecedente de reacții de hipersensibilitate severă la vaccin sau la componentele acestuia (neomicină) trebuie vaccinate cu prudență.

**Interacțiuni.** Poate fi administrat în același timp cu alte vaccinuri în locații diferite. Corticosteroizii, medicamentele imunosupresoare, clorochina și, eventual, meflochina pot interfera cu răspunsul vaccinal. În aceste situații, trebuie efectuată monitorizarea serologică a răspunsului vaccinal.

**Sarcină și alăptare.** Nu există riscuri raportate pentru făt.

**Notă:** Tratamentul profilactic antirabic este disponibil zilnic în sistemul public de sănătate, inclusiv în weekenduri și de sărbători.

## Imunoglobulină umană antirabică (RIG)

**Prezentări.** Produs liofilizat. Flacoane conținând 150 UI (1 ml), 300 UI (2 ml) și 1.500 UI (10 ml). Disponibil prin intermediul CRIE-urilor (Centre Speciale de Referință Imunobiologică), pentru persoanele care au un test de sensibilitate pozitiv la SAR

(Sindromul Terapiei Antiretrovirale) și prin clinici private.

**Compoziție:** Soluție concentrată și purificată de imunoglobulină umană specifică obținută din plasma donatorilor vaccinați cu titruri ridicate de anticorpi împotriva rabiei. Conține, de asemenea, timerosal, glicină și clorură de sodiu.

**Depozitare și aspect:** A se păstra între 2 și 8°C; are un aspect limpede.

**Utilizare și eficacitate.** Prevenirea rabiei umane atunci când este administrat concomitent cu vaccinul antirabic. Furnizează anticorpi înainte de apariția răspunsului vaccinal activ.

Acest lucru poate dura mai mult de 14 zile. Anticorpii neutralizanți pot fi detectați în decurs de 24 de ore de la administrare, pot atinge un nivel de 0,1 UI în 3 zile și scad cu un timp de înjumătățire de 21 de zile.

**Indicații.** Este indicat post-expunere pentru prevenirea rabiei la persoanele nevaccinate. (A se vedea tabelul 1.7.) RIG nu este recomandată persoanelor expuse care au primit anterior vaccinuri pe culturi celulare sau orice tip de vaccin cu răspuns anticorp ulterior documentat.

**Dozaj, cale de administrare și regim de administrare.** Doză unică de 20 UI/kg, atât pentru copii, cât și pentru adulți. Dozele mai mari pot duce la suprimarea parțială a producției de anticorpi. Infiltrați doza totală (sau cât mai mult posibil) în jurul leziunilor; aceasta poate fi diluată în soluție salină în cazul leziunilor multiple. Restul, dacă există, trebuie administrat intramuscular în mușchiul gluteal după schimbarea seringii și a acului. A se utiliza la temperatura camerei. Dacă RIG nu este disponibilă la începutul tratamentului, aceasta poate fi administrată până în a șaptea zi.

**Reacții adverse.** Administrarea de RIG nu a fost asociată cu reacții adverse mai mari decât durerea locală ocazională și febra ușoară. În prezența agamaglobulinemiei sau hipogamaglobulinemiei, poate apărea o reacție anafilactoidă. Reacțiile de hipersensibilitate apar rar.

**Contraindicații.** Riscul de rabie este mai mare decât oricare altul; prin urmare, nu există contraindicații pentru RIG.

**Interacțiuni.** Amânați vaccinarea împotriva varicelei, rujeolei sau MMR timp de 4 luni după administrarea RIG. Dacă RIG este administrat la mai puțin de 2 săptămâni după aceste vaccinuri, repetați-le la intervalul recomandat. Consultați tabelul 1.2 de la pagina 18.

**Sarcina și alăptare.** Din cauza potențialelor consecințe ale rabiei la om, sarcina și alăptarea nu reprezintă contraindicații pentru profilaxia post-expunere. Nu există riscuri raportate pentru făt.

**Notă:** Când este indicată imunizarea pasivă, se recomandă utilizarea imunoglobulinei umane, evitând SAR (specii reactive de oxigen).

## Vaccinul împotriva febrei tifoide

**Prezentări.** Vaccin inactivat care conține polizaharidă Vi (virulență) de *Salmonella typhi* - doze individuale de 0,5 ml. Furnizat de CRIE-uri, pentru cazuri selectate. Vaccinul atenuat care conține bacterii din *tulpina S. typhi, TyZia,* este prezentat în capsule.

**Compoziție. Vaccin Vi inactivat: fiecare doză conține 25 pg de** polizaharidă capsulară Vi purificată *de S. typhi* , dizolvată în 0,5 ml de soluție salină fiziologică. Conține,

de asemenea, fenol și polidimetilsiloxan. Vaccin Ty21a atenuat: fiecare capsulă conține o probă liofilizată de 2-6 x $10^9$ unități formatoare de colonii (UFC) *TyZia de S. typhi* viabile și 5-50 x $10^9$ neviabile . Capsula este acoperită cu o soluție organică pentru a rezista dizolvării cauzate de acizii din stomac.

en
o

**Tabelul 1.7** GHID PENTRU PROFILAXIA POST - EXPUNERE ÎMPOTRIVA RABIILOR PENTRU PERSOANELE NEIMUNIZATE [1]

| Espécie animal | Situação do animal na exposição[2] | Manejo da pessoa exposta |
|---|---|---|
| Cães e gatos | Saudável e com possibilidade de observação por 10 dias | Tratamento local da ferida[3]<br>Ao primeiro sinal de doença no animal:<br>- iniciar vacinação<br>- iniciar SAR[4] ou RIG[5] se acidente grave[6] |
| | Animal clinicamente suspeito de raiva e com possibilidade de observação por 10 dias Desconhecido, fugitivo, raivoso ou morto | Tratamento local da ferida[3]<br>- iniciar vacinação[3]<br>- iniciar SAR[4] ou RIG[5] se acidente grave[6] |
| Maimuțe, ratoni, coati, opossumi, lilieci, vulpi, rozătoare sălbatice și alte carnivore. Animale de fermă: vite, bivoli, capre, oi, cai și porci | Considerați ca fiind infectați | Tratamento local da ferida[3]<br>- iniciar vacinação<br>- iniciar SAR[4] ou RIG[5] se acidente grave[6] |
| Șobolani de canalizare, șobolani de acoperiș, șoareci de casă, cobai, hamsteri și iepuri. | Considerã-le animale cu risc scăzut. | Tratament local al rănilor [3]<br>- începeți vaccinarea<br>- Inițiați SAR [4] sau RIG [5] în caz de accident grav [6]<br>Tratament local al rănilor [3]<br>antirabic nu este indicat . |

[1.] Consultați departamentul local de sănătate pentru informații privind riscurile de rabie în zona accidentului (obiceiuri/originea animalelor etc.). [2.] ACIP (Institutul pentru Protecția și Controlul Animalelor) nu apreciază tipul de rană, ci mai degrabă posibilitatea de a observa animalul și recomandă aplicarea RIG (Imunodeficiență Infecțioasă Rabică) în orice situație în care este recomandat vaccinul. [3.] Spălați imediat rana cu apă curentă, săpun și alcool iodat 1%. Dacă rana este pe mucoase sau pe pielea intactă, spălați cu soluție salină sau cu apă curentă. De preferință, nu suturați; dacă este necesar, apropiați marginile. Rețineți profilaxia tetanosului (vezi Tabelul 1.5, la pagina 30). [4.] SAR (Anticorp Infecțios Rabic) este utilizat ca primă alegere în rețeaua publică. Este o soluție concentrată și purificată de anticorpi proveniți de la cai imunizați împotriva rabiei. Doza indicată este de 40 UI/kg, IM. Este necesar un test de sensibilitate înainte de utilizare. [5.] RIG este o soluție concentrată de anticorpi neutralizanți obținută din plasma umană. Este mai sigur decât serul heterolog, dar are o producție limitată și, prin urmare, un cost ridicat. Este furnizat de CRIE-uri (vezi lista site-urilor web de la sfârșitul acestui capitol) pentru cazurile de testare pozitivă a sensibilității la serul heterolog. [6] Accidentele grave includ: linsul membranelor mucoase, mușcăturile de cap, față, gât și mâini sau tălpi ale picioarelor, mușcăturile multiple și/sau profunde în orice parte a corpului, rănile adânci cauzate de ghearele pisicii sau de alte feline. [7] Se suspendă vaccinarea dacă rabia este exclusă după a zecea zi de observare a animalului. [8] Se consideră animalele expuse riscului, chiar dacă sunt domiciliate și/sau domesticite, deoarece rabia la aceste animale nu este bine înțeleasă.

**Depozitare și aspect.** Ambele trebuie păstrate între 2 și 8°C și nu trebuie congelate. Vaccinul Vi inactivat nu este afectat de temperaturi ridicate și, prin urmare, este vaccinul de elecție în situațiile în care nu se poate garanta refrigerarea continuă. Vaccinul Vi inactivat este limpede și incolor.

**Utilizare și eficacitate.** Protecție împotriva febrei tifoide. Ambele au o eficacitate comparabilă între 62 și 93%. Persoanele imunocompromise pot avea un răspuns diminuat (cu vaccinul Vi inactivat). Siguranța și eficacitatea ambelor vaccinuri nu sunt bine definite pentru utilizarea în copilărie.

**Indicații.** Această indicație este limitată la persoanele expuse din cauza ocupației lor (profesioniști de laborator cu contact regulat cu *S. typhi)* sau călători în zone endemice. Vaccinul Vi inactivat este indicat de la vârsta de doi ani, iar vaccinul Vy21a atenuat de la vârsta de șase ani.

**Dozaj, cale de administrare și schemă de administrare.** Vaccin cu virusul Vi inactivat: doză unică, intramusculară, de la vârsta de doi ani, cu 7 până la 15 zile înainte de expunere. Doze de rapel la fiecare 3 ani în caz de expunere continuă sau repetată. Nu se administrează în regiunea fesieră. Vaccin Vy21a atenuat: de la vârsta de șase ani, oral, 1 capsulă la fiecare 2 zile, pentru un total de 4 capsule. Se înghite cu lichide reci sau la temperatura camerei, fără a mesteca, cu 1 oră înainte de mese. Se completează schema de vaccinare cu cel puțin 7 până la 10 zile înainte de expunere. Doze de rapel la fiecare 5 ani, repetând cele 4 capsule dacă riscul de expunere persistă. Indiferent de vaccinul utilizat la vaccinarea anterioară, vaccinul Vi inactivat este considerat o bună opțiune pentru doza de rapel.

**Reacții adverse.** Vaccin Vi inactivat: reacție locală ușoară și tranzitorie, cu durere, indurație, eritem, stare generală de rău, cefalee și mialgie. Pot apărea febră, mâncărime, diaree, greață și vărsături. Rareori apar tremor, hipotensiune arterială, pierderea conștienței și urticarie. Vaccin Vy21a atenuat: rareori apar greață, dureri abdominale, diaree, febră, cefalee, *erupții cutanate și urticarie.*

**Contraindicații:** Antecedente de alergie severă sau anafilaxie cu utilizarea anterioară a oricăruia dintre vaccinurile împotriva febrei tifoide sau a componentelor acestora și la persoanele cu febră tifoidă acută sau purtători de salmonella. Vaccin Vi inactivat: contraindicat în cazurile de reacție locală sau sistemică semnificativă la o doză anterioară. Vaccin Vy21a atenuat: pacienți cu boli gastrointestinale acute și imunodeficiențe (se utilizează vaccinul inactivat).

**Interacțiuni.** Vaccinurile împotriva febrei tifoide pot fi administrate simultan sau la orice interval cu vaccinuri cu virusuri inactivate sau vii, cu excepția vaccinului poliomielitic oral, care trebuie administrat la 2 săptămâni după vaccinul cu virusuri vii atenuate Vy21a. Imunoglobulinele nu interferează cu răspunsul vaccinal. Antibioticele trebuie evitate timp de 3 zile înainte și după vaccinarea cu vaccinuri vii atenuate Vy21a. Trebuie respectat un interval minim de 24 de ore înainte sau după utilizarea meflochinei pentru administrarea vaccinului.

**Sarcina și alăptare.** Există puține date în literatura de specialitate privind utilizarea vaccinului în timpul sarcinii (evitați utilizarea din cauza riscurilor teoretice) și alăptării. Dacă este necesar, utilizați

Vaccinul Vi inactivat. Evitați sarcina timp de 3 luni după utilizarea vaccinului Vy21a viu atenuat.

# REFERINȚE


Academia Americană de Pediatrie. Pickering LK, ed. 2003. Cartea Roșie: Raportul Comitetului pentru Boli Infecțioase. 26. ed. Elk Grove Village, IL: Academia Americană de Pediatrie; 2003.

Averhoff F, Mahoney F, Coleman P și alții. Imunogenitatea vaccinurilor împotriva hepatitei B: implicații pentru persoanele cu risc ocupațional de infecție cu virusul hepatitei B. American Journal Preventive Medicine 1998;15:1-8.

Black S, Shinefield H, Fireman B și alții. Eficacitatea, siguranța și imunogenitatea vaccinului pneumococic conjugat heptavalent la copii: Grupul Centrului de Studiu privind Vaccinurile Kaiser Permanente din California de Nord. Pediatric Infectious Disease Journal 2000;19:187-95.

Borrow R, Goldblatt D, Finn A, Southern J, Ashton L, Andrews N și colab. Imunogenitatea și memoria imunologică a unei scheme primare reduse de vaccin conjugat meningococic cu anatoxină tetanică C la sugarii din Regatul Unit. Infection and Immunity 2003;71(10): 5549-55.

Bricks LF, et al. Há necessidade de consolidao da vacina contra *Haemophilus influenzae* no Brasil? [Carta ao editor]. Pediatrie (São Paulo) 2003;25(1/2):71-2.

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. Vaccinuri combinate pentru imunizarea copiilor: Recomandarea Comitetului consultativ privind practicile de imunizare (ACIP), a Academiei Americane de Pediatrie (AAP) și a Academiei Americane a Medicilor de Familie (AAFP). MMWR 1999;48(nr. RR-05).

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. Recomandare generală privind imunizarea: Recomandarea Comitetului consultativ pentru practici de imunizare (ACIP) și a Academiei Americane a Medicilor de Familie (AAFP). MMWR 2002;51(nr. RR-2).

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. Ghiduri pentru prevenirea infecțiilor oportuniste în rândul persoanelor infectate cu HIV - Recomandarea din 2002 a Serviciului de Sănătate Publică din SUA și a Societății Americane de Boli Infecțioase. MMWR 2002;51(nr. RR-08).

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. Prevenirea rabiei umane: Recomandări ale Comitetului consultativ privind practicile de imunizare (ACIP). MMWR 1999; 48 (nr. RR-1).

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. Imunizarea lucrătorilor din domeniul sănătății: Recomandarea Comitetului consultativ privind practicile de imunizare (ACIP) și a Comitetului consultativ pentru practicile de control al infecțiilor spitalicești (HICPAC). MMWR 1997;46(nr. RR-18).

Centre pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. Programul Național de Imunizare. Vaccin conjugat meningococic - Vaccin conjugat meningococic (grupele A, C, Y și W-135) (MCV-4). [consultat em 10 de abril de 2005]. Dispuneți-l pe http://www.cdc.gov/ search.do?action = căutare&interogareT ext=MCV4&x=9&y=10

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. Notificare către cititori: Recomandări actualizate privind utilizarea vaccinului pneumococic conjugat: Suspendarea recomandării pentru a treia și a patra doză. MMWR 2004; 53(08);177-8.

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. Prevenirea bolilor pneumococice la sugari și copii mici: Recomandarea Comitetului consultativ privind practicile de imunizare (ACIP). MMWR 2000;49(nr. RR-9).

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. Prevenirea și Controlul Gripei: Recomandarea Comitetului Consultativ pentru Practici de Imunizare (ACIP). MMWR 2004;53(Nr. RR-6).

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. Prevenirea hepatitei A prin imunizare activă sau pasivă: Recomandarea Comitetului consultativ privind practicile de imunizare (ACIP). MMWR

1999;48(Nr. RR-12).

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. Calendarul recomandat de imunizare a copiilor și adolescenților - Statele Unite, 2005. MMWR 2005;53(51 și 52):1-3.

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. Recomandarea ACIP revizuită pentru evitarea sarcinii după administrarea unui vaccin care conține rubeolă - Statele Unite. MMWR 2001; 50(49); 1117.

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. Imunizarea împotriva febrei tifoide - Recomandări ale Comitetului consultativ privind practicile de imunizare (ACIP). MMWR 1994;43(nr. RR-14).

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. Vaccinul împotriva febrei galbene; Recomandările Comitetului consultativ pentru practici de imunizare (ACIP). MMWR 2002;51(nr. RR-17).

Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, Wilson ME, Burdick E, Fineberg HV, Mosteller F. Eficacitatea vaccinului BCG în prevenirea tuberculozei. Meta-analiză a literaturii publicate. JAMA 2 martie 1994;2 71(9):698-702.

Cunha J, Krebs LS. Imunizări. În: Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani ERJ, org. Medicină ambulatorie: ghiduri de asistență medicală primară bazate pe dovezi. Ediția a 3-a. Porto Alegre: Artmed; 2004. p. 1295-307.

Farhat CK, Carvalho ES, Weckx LY, Carvalho LHF, Succi RCM. Imunizări - fundamente și practică. a 4-a ed. São Paulo: Atheneu; 2000.

Fine PEM, Carneiro IAM, Milstien JB, Clements CJ. În colaborare cu Departamentul OMS pentru vaccinuri și produse biologice, Proiectul de eliminare a leprei, Departamentul pentru control, prevenire și eradicare și UNAIDS. Probleme legate de utilizarea BCG în programele de imunizare - un document de discuție. Departamentul pentru vaccinuri și produse biologice - Organizația Mondială a Sănătății, Geneva, 1999.

Halperin SA, Smith B, Russel M, Hasselback R, Guasparini R, Skowronski D, și alții. O formulă pentru adulți a unui vaccin pertussis acelular cu cinci componente. Vaccine 2000;18(14):1312-9.

Halperin SA, McDonald J, Samson L, Danzig L, Santos G, Smith B, et al. Administrarea simultană a vaccinului conjugat meningococic C și a vaccinului conjugat Haemophilus influenzae tip B, inactivat cu virus poliomielitic difteric-tetanos-pertussis acelulară, la copii: un studiu randomizat, dublu-orb. Clin Invest Med 2002;25(6):243-51.

Health Canada. Comitetul consultativ național pentru imunizare (NACI). Prevenirea tusei convulsive la adolescenți și adulți. CCDR 2003: 29S5: 1-12.

Health Canada. Comitetul consultativ național pentru imunizare. Asociația Medicală Canadiană, ed. 2002. Ghidul canadian de imunizare. Ediția a 6-a. Ottawa: Health Canada; 2002.

Marzano A, Gaia S, Ghisetti V, Carenzi S, Premoli A, Debernardi-Venon W, Alessandria C, Franchello A, Salizzoni M, Rizzetto M. Încărcătura virală la momentul transplantului hepatic și riscul de recurență a virusului hepatitei B. Liver Transpl 2005;11(4):402-9.

Miller E, Salisbury D, Ramsay M. Planificarea, înregistrarea și implementarea unei campanii de imunizare împotriva bolii meningococice cu serogrup C în Regatul Unit: o poveste de succes. Vaccine 2001; 20 Suppl 1: S58-67.

Ministerio da Saude. Portaria N º 597/GM, de 8 de Abril de 2004.

Ministerul Sănătății. Secretariatul de Supraveghere a Sănătății. Programul Național de Imunizare. Calendarul de Vaccinare a Copiilor de Bază. Ministerul Sănătății, 2004. [accesat la 10 aprilie 2005]. Disponibil la http://dtr2001.saude.gov.br/svs/imu/imu02.htm

Ministerul Sănătății. Secretariatul de Supraveghere a Sănătății. Programul Național de Imunizare. Calendarul de Vaccinare de Bază a Adolescenților. Ministerul Sănătății, 2004. [Accesat la 10 aprilie 2005]. Disponibil la http://dtr2001.saude.gov.br/svs/imu/imu03.htm

Ministerul Sănătății. Secretariatul de Supraveghere a Sănătății. Imunizări - Imunobiologice speciale și indicațiile acestora [accesat la 10 aprilie 2005]. Disponibil la http://dtr2001.saude.gov.br/svs/imu/indicacoes.htm.

Ministerul Sănătății. Fundația Națională de Sănătate. Centrul Național de Epidemiologie. Coordonarea Generală a Programului Național de Imunizare. Manualul Centrelor de Referință pentru Imunobiologice Speciale. Ediția a 2-a . Brasília: Ministerul Sănătății; 2001.

Ministerul Sănătății. Fundația Națională pentru Sănătate. Centrul Național de Epidemiologie. Coordonarea Generală a Programului Național de Imunizare. Manualul Standardelor de Vaccinare. Ediția a 3-a . Brasília: Ministerul Sănătății; 2001.

Ministerul Sănătății. Fundația Națională de Sănătate. Manual de supraveghere epidemiologică pentru febra galbenă. Brasília: Ministerul Sănătății; 1999.

Ministerul Sănătății. Fundația Națională pentru Sănătate. Centrul Național de Epidemiologie. Coordonarea Generală a Programului Național de Imunizare. Manual de Supraveghere Epidemiologică a Evenimentelor Adverse Post-Imunizare. Brasília: Ministerul Sănătății; 1998.

Ministerul Sănătății. Fundația Națională pentru Sănătate. Centrul Național de Epidemiologie. Standarde tehnice pentru tratamentul profilactic antirabic la om. Brasília: Ministerul Sănătății; 2002.

Ministerul Sănătății, 2003. [accesat la 10 aprilie 2005]. Disponibil la http://dtr2001.saude.gov.br/svs/pub/pdfs/livro_30_anos_pni.pdf

Ministerul Sănătății. Fundația Națională pentru Sănătate. Recomandări pentru imunizarea activă și pasivă a pacienților cu neoplazie. Brasília: Ministerul Sănătății; 2002.

Ministerul Sănătății. Fundația Națională pentru Sănătate. Recomandări pentru vaccinarea persoanelor infectate cu HIV. Brasília: Ministerul Sănătății; 2002.

Roche B, Samuel D. Strategii în evoluție pentru prevenirea recurenței VHB. Liver Transpl 2004 0ct;10(10 Suppl 2):S74-85.

Pelton SI, Klein JO. Viitorul vaccinurilor pneumococice conjugate în prevenirea bolii pneumococice la sugari și copii. Pediatrics (ediție braziliană) 2003; 7:1.

Departamentul de Sănătate al Municipiului Porto Alegre, Coordonarea Generală a Supravegherii Sănătății. Echipa de Control Epidemiologic. Investigație epidemiologică privind tusa convulsivă în Porto Alegre. Buletin Epidemiologic, Anul VIII, Nr. 25, ianuarie 2005.

Societatea Braziliană de Pediatrie. Departamentul de Boli Infecțioase. Calendarul de vaccinare 2003. Societatea Braziliană de Pediatrie, 2003. [Accesat la 10 aprilie 2005]. Disponibil la http://www.sbp.com.br/img/documentos/doc_calendario2003.pdf

Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB, Miller E, Ramsay ME. Eficacitatea vaccinului conjugat meningococic cu serogrup C la 4 ani de la introducere. Lancet 2004 24 iulie;364(9431):365-7.

Trotter CL, Ramsay ME, Slack MR Incidența tot mai mare a bolii cu Haemophilus influenzae de tip b în Anglia și Țara Galilor indică necesitatea unei a doua campanii de vaccinare de recuperare. Commun Dis Public Health 2003 Apr;6(1):55-8.

Al III-lea Simpozion privind Meningita Bacteriană. Pneumococul, distribuția tipurilor prevalente și rezistența bacteriană în statul São Paulo. Maria Cristina Di Cunto Brandileone (vorbitor) - Centrul de

Convențiile Rebouças - São Paulo. IAL/SES-SP 24/05/04.

Organizația Mondială a Sănătății. Vaccin împotriva febrei galbene. WER 2003;78(40): 349-59.

Organizația Mondială a Sănătății. Vaccinul antirabic - document de poziție al OMS. WER 2002;77(14): 10920.

Organizația Mondială a Sănătății. Vaccinuri împotriva febrei tifoide - document de poziție al OMS. WER, 2000; 75(32): 257-264.

## Adrese de e-mail

Societatea Braziliană de Pediatrie
http://www.sbp.com.br/

Organizația Panamericană pentru Sănătate
http://www.paho.org/

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor
http://www.cdc.gov/

Organizația Mondială a Sănătății
http://www.who.int/en/

## Site-urile web ale Ministerului Sănătății

General
http://portal.saude.gov.br/saude/

Lista adreselor pentru Centrele de Referință pentru Imunobiologice Speciale (CRIE ) http://dtr2001 .saude.gov.br/svs/imu/cries.htm

Manuale
http://dtr2001.saude.gov.br/svs/pub/pubOO.htm#

Febră galbenă
http://dtr2001.saude.gov.br/svs/epi/fa/ufs_e_municipios.xls

## Site-uri web cu informații pentru călători

http://www.who.int/ith/

http://www.cdc.gov/travel/destinat.htm

## Site web despre febra galbenă

http://www.cdc.gov/travel/diseases/yellowfever.htm

## Site-ul web al Ministerului Sănătății cu Standardele Tehnice pentru Rabie

http://www.saude.rj.gov.br/Acoes/norma_tecnica_da_raiva_2002.pdf

# PRINCIPII DE BAZĂ ALE UTILIZĂRII ANTIMICROBIENELOR

ADÍO MACHADO ELVINO BARROS

Tratamentul cu antibiotice ar trebui rezervat situațiilor în care utilizarea sa se dovedește a fi benefică, reducând la minimum utilizarea sa în cazurile în care beneficiul este îndoielnic. Acest lucru este important deoarece antimicrobienele promovează dezvoltarea rezistenței, pot avea efecte adverse și reprezintă costuri atât pentru individ, cât și pentru societate.

## ALEGEREA ANTIMICROBIANULUI

Alegerea unui medicament antimicrobian trebuie făcută conform unor criterii detaliate, specificate pentru fiecare situație în parte. Procesul decizional poate fi ajutat de un set de întrebări, după cum urmează.

### Există o infecție?

Există numeroase afecțiuni clinice, cum ar fi colagenozele, neoplasmele, tulburările metabolice și circulatorii, care pot imita afecțiuni infecțioase. Tratamentul precipitat al acestor afecțiuni cu antimicrobiene duce la întârzierea diagnosticului, riscul de toxicitate medicamentoasă, selecția de microorganisme rezistente și o risipă de resurse.

### Dacă apare o infecție, unde se localizează?

Aceste cunoștințe sunt fundamentale pentru alegerea tratamentului, care va lua în considerare caracteristicile farmacocinetice ale medicamentelor disponibile. Infecțiile tractului urinar pot fi adesea tratate cu medicamente care acționează doar asupra tractului urinar, fără a perturba microbiota normală a altor situsuri organice sau cu medicamente la care microorganismul nu este pe deplin sensibil *in vitro,* dar este sensibil *in vivo,* din cauza concentrațiilor urinare mari. Infecțiile superficiale ale pielii și mucoaselor pot fi adesea gestionate doar cu tratament topic, iar multe dintre aceste infecții pot răspunde doar la măsuri de igienă locale.

Infecțiile sistemului nervos central necesită concentrații mari de antimicrobian în lichidul cefalorahidian și parenchimul cerebral; multe medicamente nu penetrează bine aceste zone, chiar și în cazul meningelor inflamate. Infecțiile osoase sunt în mod caracteristic dificil de tratat, deoarece multe medicamente nu penetrează bine oasele, în special osul cortical.

Abcesele și infecțiile din țesuturile devitalizate cu perfuzie slabă necesită debridare și drenaj deoarece medicamentele nu ating concentrații adecvate la locul afectat sau, dacă ating acest nivel, adesea nu acționează bine din cauza prezenței proteinelor și a pH-ului scăzut (important în special atunci când se utilizează aminoglicozide). Prezența țesutului devitalizat și a perfuziei slabe împiedică, de asemenea, acțiunea adecvată a apărării umorale și celulare a organismului, care protejează mecanic microorganismele.

## Care sunt microorganismele cel mai probabil implicate?

Această problemă necesită cunoștințe generale despre bolile infecțioase, precum și despre situația clinică a fiecărui pacient și epidemiologia locală. În cadrul instituțiilor, dezvoltarea unor servicii de microbiologie bine dotate și a unor servicii de control al infecțiilor organizate și active este fundamentală. Aceste servicii, lucrând împreună cu resurse umane și materiale adecvate, pot oferi un sprijin crucial pentru optimizarea nu numai a terapiei antimicrobiene, ci și a multor alte aspecte ale prevenirii și tratamentului bolilor infecțioase.

- **Cunoștințe generale despre bolile infecțioase.** Pe baza tabloului și a caracteristicilor clinice ale bolii, este adesea posibil să se ajungă la un diagnostic rezonabil de precis, de exemplu, în cazul infecțiilor virale exantematoase, cum ar fi rujeola, și în unele infecții bacteriene tipice, cum ar fi impetigoul bulos stafilococic. În acest moment, există o întrebare fundamentală secundară: este această infecție tratabilă cu antimicrobiene? De exemplu, dacă punem diagnosticul de răceală comună, în prezent nu există antimicrobiene disponibile care să fie benefice pentru tratamentul acestei afecțiuni.
- **Situația pacientului.** Vârsta, imunocompetența, boala de bază, calitatea perfuziei tisulare, severitatea afecțiunii, utilizarea anterioară de antimicrobiene, prezența factorilor de risc și expunerea la factorii de mediu sunt aspecte care ar trebui evaluate și luate în considerare. De exemplu, copiii cu vârsta peste doi ani, anterior sănătoși, cu otită medie acută au rate de vindecare spontană peste 80% și un risc scăzut de complicații, astfel încât antimicrobienele pot fi rezervate pentru cazurile care nu se ameliorează cu tratament simptomatic timp de 48 până la 72 de ore.
- **Epidemiologie locală.** Există un agent patogen mai probabil (focare, boli endemice sau epidemice)? A existat contact cu alte persoane cu simptome similare?

La pacienții spitalizați, care sunt cei mai probabili germeni din fiecare instituție și care sunt modelele lor de sensibilitate și rezistență? În cadrul fiecărei instituții, care sunt cei mai probabili agenți per unitate?

## Au fost obținute examinări directe și culturi?

Tehnicile microscopice, precum colorația Gram, sunt foarte utile în alegerea tratamentului inițial în așteptarea rezultatelor culturilor. Prezența bacteriilor și a unui număr mare de leucocite, în special atunci când se identifică germeni fagocitați, prezintă o bună corelație clinică, permițând afirmarea cu certitudine că microorganismul provoacă infecția și nu doar

colonizarea. În plus, unii germeni sunt mai solicitanți din punct de vedere metabolic și este posibil să nu crească în culturi; cu toate acestea, vizualizarea lor prin examinare directă este posibilă, ghidând astfel tratamentul. Chiar și astăzi, cea mai utilizată metodă pentru diagnosticarea tuberculozei este căutarea directă a bacililor acido-rezistenți (AFB).

În mod ideal, tratamentul antimicrobian nu ar trebui inițiat fără recoltarea prealabilă a culturilor, cu excepția cazului în care este inutil sau inadecvat (de exemplu, în majoritatea cazurilor de sinuzită și otită, tratamentul antimicrobian ar trebui inițiat empiric). În majoritatea situațiilor, este posibil să se obțină probe de sânge, scaun, urină, lichid cefalorahidian, secreții, spută, puroi, prelevate de la leziuni cutanate și, în cazuri mai complexe, probe de țesut, cum ar fi cel osos, hepatic și măduvă osoasă. Cu toate acestea, simpla obținere a materialului nu garantează culturi productive. Succesul sau eșecul depind de următorii factori:

- **Tehnică de colectare adecvată.** Având grijă să se evite contaminarea și să se depoziteze materialul într-un mediu adecvat. De exemplu, transportul materialelor pentru cultura anaerobă în seringi fără aer sau în flacoane pentru hemocultură anaerobă.
- **Viteză în procesarea probelor.** Mulți germeni mor rapid în afara corpului, iar unii nu pot rezista la refrigerare, cum ar fi Neisseria, Haemophilus și pneumococii.
- **Caracteristicile mediilor de cultură.** Este posibil ca acestea să nu satisfacă nevoile metabolice ale unor germeni.
- **Cerințe de mediu pentru creștere. Inclusiv condiții anaerobe, microaerofile (** concentrație scăzută de $O_2$ ) și capnofile ( concentrație mai mare de $CO_2$ ).
- **Furnizarea de informații adecvate laboratorului.** De exemplu, dacă nu este indicată necesitatea culturii fungice într-un anumit material, acesta poate fi aruncat înainte ca ciupercile să poată crește vizibil.

## A fost izolat vreun microorganism? Este un germen patogen sau doar un colonizator? Care este sensibilitatea sa la antimicrobiene?

Creșterea microorganismelor într-o cultură nu garantează că acestea au un rol patogen. De exemplu, izolarea *Staphylococcus sp. coagulazo-negativ* în spută reprezintă de obicei contaminare sau colonizare, deoarece acest germen rareori provoacă infecții ale tractului respirator. Germenul găsit a fost adesea singurul care a reușit să supraviețuiască tehnicilor inadecvate de colectare, transport și procesare a probelor sau utilizării anterioare a antimicrobienelor. În mod evident, izolarea germenilor în locații în mod normal sterile...

Probele precum lichidul cefalorahidian, lichidele pleural și sinovial și sângele trebuie întotdeauna evaluate, cu excepția cazului în care a avut loc contaminarea probei.

Evaluarea sensibilității antimicrobiene este o problemă fundamentală, deoarece are atât merite, cât și limite. Sensibilitatea *in vitro nu garantează întotdeauna* sensibilitatea *in vivo ;* de exemplu, o tulpină de *Staphylococcus sp.* rezistentă la oxacilină nu va răspunde la tratamentul cu cefalosporine, chiar dacă testele *in vitro* indică sensibilitate. Același lucru se întâmplă adesea și cu aminoglicozidele în *infecțiile cu Shigella sp.* În plus, este posibil ca antimicrobianul să nu atingă concentrații adecvate sau să nu fie activ din cauza caracteristicilor biochimice de la locul infecției. În mod similar, există situații în care germenul este considerat rezistent *in vitro,* dar există un răspuns clinic la tratament.

Există mai multe metode pentru testarea sensibilității microorganismelor la

antimicrobiene . Principiul general constă în corelarea sensibilității bacteriilor *in vitro* cu concentrația antimicrobienelor realizabile clinic în sânge și urină. Metodele pot fi împărțite în calitative sau cantitative; acestea din urmă permit determinarea atât a CMI *(concentrației inhibitorii minime* ), cât și a CMB *(concentrației bactericide minime* ). În metoda cantitativă, un număr standardizat de microorganisme este inoculat într-un mediu de cultură care conține concentrații cunoscute de antimicrobiene. Cea mai mică concentrație care inhibă creșterea vizibilă a germenilor după 18 până la 24 de ore de incubare este CMI. Această metodă de diluție este costisitoare și consumatoare de timp. O alternativă eficientă este utilizarea benzilor de testare „E "; acestea constau din benzi impregnate cu antimicrobiene în concentrații crescătoare care, atunci când sunt plasate pe plăci de cultură, permit o înregistrare destul de precisă a CMI. CMB se efectuează prin subcultivarea, în mediu fără antibiotice, a germenului expus anterior la aceste medicamente, verificând dacă creșterea are loc după 24 de ore. Cunoașterea cancerului metastatic (CMB) este importantă în anumite situații clinice, cum ar fi endocardita și în anumite cazuri de meningită și osteomielită. Din păcate, testele cantitative sunt laborioase și, deoarece implică mai multe etape, sunt destul de predispuse la erori, așa că laboratorul are nevoie de profesioniști înalt calificați și de un control riguros al calității. Mai recent, introducerea metodelor cantitative semiautomate a permis efectuarea rapidă și fiabilă a acestor teste, deși cu limitări.

O metodă calitativă pentru testarea sensibilității este metoda de difuzie pe agar Kirby-Bauer. În acest test, un inocul bacterian specific este plasat pe agar, urmat de discuri impregnate cu antimicrobiene. După 24 de ore de incubare, se măsoară zonele de inhibare a creșterii din jurul discului, iar rezultatele sunt corelate cu sensibilitatea sau rezistența. Deoarece este ușor de efectuat, este cel mai utilizat test de sensibilitate, dar depinde de calitatea bună a discurilor antimicrobiene și de interpretarea corectă a haloului de inhibiție.

## Există obiecte străine prezente?

Prezența corpurilor străine, cum ar fi catetere, sonde, drenuri și proteze, îngreunează tratarea infecțiilor, deoarece sistemele de apărare ale organismului nu funcționează corect.

Împreună cu aceste materiale, și pentru că unele bacterii, cum ar fi *Staphylococcus sp.* și *Pseudomonas aeruginosa,* au capacitatea de a produce biofilme protectoare care le apără atât de antibiotice, cât și de celulele imune și anticorpi. Prin urmare, ori de câte ori este posibil, corpurile străine trebuie îndepărtate.

## Care este medicamentul de elecție în această situație?

În mod ideal, bazată pe rezultatele culturilor, această alegere ar trebui să ia în considerare toate aspectele menționate anterior, precum și considerațiile privind efectele nedorite, cunoștințele și disponibilitatea medicamentului și calea de administrare. În plus, ar trebui luate în considerare spectrul de acțiune și dacă efectul medicamentului este bactericid sau bacteriostatic. Dacă nu există o diferență relevantă clinic între două medicamente, ar trebui ales cel cu cel mai mic cost.

- **Reacții adverse.** Alergiile, idiosincraziile și reacțiile adverse trebuie investigate înainte de alegerea unui antimicrobian. Afecțiunile pacientului, cum ar fi predispoziția la nefrotoxicitate (de exemplu, prezența șocului circulator sau a leziunilor renale anterioare), problemele metabolice (de exemplu, deficitul de G6-PD), vârsta, sarcina, alăptarea și alți factori pot influența această alegere. Utilizarea

simultană a altor medicamente trebuie, de asemenea, luată în considerare, deoarece antimicrobienele sunt supuse diverselor interacțiuni medicamentoase.

**Costuri.** Antibioticele pot reprezenta între 20 și 40% din costurile unei farmacii spitalicești, în funcție de caracteristicile instituției. Un antibiotic poate fi relativ ieftin, cum ar fi gentamicina, sau extrem de scump, cum ar fi amfotericina lipozomală. Utilizarea parenterală, frecventă în spitale, poate reprezenta, de asemenea, o creștere semnificativă a costurilor în comparație cu tratamentul oral. De exemplu, pentru antibioticele cu absorbție enterală bună, această cale de administrare ar trebui preferată, nu numai datorită costului mai mic, ci și pentru că nu necesită acces venos și permite externarea timpurie. Prin urmare, fără a compromite calitatea tratamentului, ar trebui preferată utilizarea unor medicamente și căi de administrare mai puțin costisitoare.

» **Cunoașterea medicamentului.** Adesea, utilizarea unui medicament mai vechi, ale cărui efecte pozitive și nedorite sunt cunoscute, este preferabilă utilizării unor medicamente noi, oricât de atractive ar părea, dar despre care se cunoaște puțină sau nu există nicio experiență.

**Disponibilitatea medicamentelor.** Este important să se utilizeze medicamente a căror aprovizionare poate fi garantată pe tot parcursul tratamentului.

» **Calea de administrare.** La pacienții în stare critică, tratamentul parenteral, intravenos, este preferat deoarece asigură niveluri serice adecvate. În mod similar, pacienții cu absorbție enterală incertă, cum ar fi cei cu motilitate intestinală sau tulburări de absorbție și cei cu vărsături severe, ar trebui tratați de preferință parenteral. Calea orală trebuie aleasă ori de câte ori condițiile permit, deoarece prezintă riscuri și costuri mai mici decât calea parenterală. În plus, există medicamente a căror absorbție enterală este atât de eficientă încât garantează niveluri serice și tisulare echivalente sau chiar mai mari decât cele obținute parenteral.

Un exemplu este ciprofloxacina, care, administrată oral în doză de 750 mg la fiecare 12 ore, prezintă suprafețe mai mari pe curba concentrației plasmatice în funcție de timp decât doza parenterală de 400 mg la fiecare 12 ore. Același raționament se aplică tuturor chinolonelor administrate sistemic. Alte antimicrobiene cu biodisponibilitate excelentă pe cale orală/enterală sunt clindamicina, cloramfenicolul, cotrimoxazolul și fluconazolul. Alte căi de administrare, cum ar fi intratecală, cutanată și intravezicală, sunt utilizate în situații specifice.

## Doze și caracteristici farmacocinetice

În multe situații, ajustarea dozei este necesară, în funcție de integritatea mecanismelor de eliminare a medicamentului și de prezența sau absența unui al treilea spațiu. Pentru pacienții cu insuficiență renală sau hepatică, există tabele de ajustare a dozei, dar este important de subliniat faptul că prima administrare trebuie să fie o doză de încărcare sau primele 3 până la 4 doze normale, pentru a atinge niveluri tisulare adecvate. Abia ulterior trebuie ajustat intervalul sau mărimea dozelor.

La pacienții cu un al treilea spațiu mare (de exemplu, ascită), se recomandă utilizarea inițială a unei doze mai mari de medicament (așa-numita doză de încărcare) pentru a obține concentrații adecvate de medicament în toate compartimentele organelor.

Unele bacterii, cum ar fi *Legionella , Listeria* și *Salmonella, sunt localizate predominant intracelular.* În cazul infecțiilor cauzate de acești germeni, antibioticele alese trebuie să atingă concentrații suficiente pentru a inhiba germenii din interiorul celulelor. Exemple de antimicrobiene cu o bună penetrare celulară includ: macrolide, azalide, clindamicină,

fluorochinolone și rifampicina.

## BACTERICID *VERSUS* BACTERIOSTATIC

Problema prezintă interes practic doar pentru gazdele imunocompromise, pentru care se recomandă utilizarea, de preferință, a medicamentelor bactericide. În alte situații, dacă germenul este sensibil și dozele sunt corecte, rezultatul va fi similar.

## SPECTRU LARG *VERSUS SPECTRU* LIMITAT

Cu cât tratamentul este mai specific, cu atât mai bine. Prin urmare, medicamentele cu spectru îngust ar trebui întotdeauna preferate. Utilizarea necorespunzătoare a antimicrobienelor cu spectru foarte larg poate perturba microbiota și poate duce la apariția suprainfecțiilor cu fungi și germeni multirezistenți. Ori de câte ori este posibil, ar trebui să încercăm să conservăm microbiota anaerobă, care este principala responsabilă de rezistența la colonizarea de către germeni patogeni.

Există unele excepții de la preferința pentru antimicrobienele cu spectru îngust, cum ar fi în cazul pacienților cu neutropenie febrilă, care necesită tratament cu spectru larg chiar dacă în hemoculturi este izolat un singur germen. La acești pacienți, terapia cu antibiotice cu spectru larg trebuie menținută.

## Este necesară o combinație de medicamente?

Uneori, este nevoie să folosim combinații de antimicrobiene pentru a obține efectul dorit, cum ar fi în cazul infecțiilor enterococice severe. Cu ajutorul combinațiilor, putem obține lărgirea spectrului, sinergism, sumare sau antagonism.

- **Lărgirea spectrului.** Aceasta se întâmplă atunci când combinăm, de exemplu, medicamente care acționează predominant asupra bacteriilor gram-pozitive cu medicamente care acționează predominant asupra bacteriilor gram-negative.
- **Sinergism.** Acesta apare atunci când o combinație de medicamente are rezultate superioare sumei efectelor lor izolate, cum ar fi, de exemplu, sulfonamidele și trimetoprimul sau aminoglicozidele și penicilinele combinate.
- **Antagonism.** Acesta apare atunci când rezultatul combinării medicamentelor este inferior celui obținut prin fiecare medicament administrat individual. Dincolo de conceptele teoretice, există puține observații practice, dar se știe că utilizarea combinată a penicilinei și tetraciclinei, de exemplu, este inferioară celei a penicilinei administrate individual în tratamentul meningitei.

# LECTURI SUGESTIATE


Long SS, Dowell S. Principiile terapiei antiinfecțioase. În: Long SS, Pickering L, Prober C, editori. Principii și practică în bolile infecțioase pediatrice. Ediția a 2-a. New York: Churchill Livingstone; 2003. Capitolul 303 p. 1422-32.

Moellering Jr. R, Eliopoulos GM. Principiile terapiei antiinfecțioase. În: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editori. Principiile și practica bolilor infecțioase. Ediția a 6-a. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. Cap. 16 p. 242-53.

Reese RE, Betts RE Utilizarea antibioticelor. În: Betts RF, Chapman SW, Penn RL, editori. O abordare practică a bolilor infecțioase. Ediția a 5-a. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. Capitolul 27 p. 969-88.

# Antimicrobiene în timpul sarcinii și alăptării.

ADAM AXE

Utilizarea medicamentelor în timpul sarcinii și alăptării trebuie evitată. Cu toate acestea, în anumite situații, utilizarea lor este indispensabilă. Tratamentul bolilor infecțioase acute sau cronice necesită frecvent utilizarea medicamentelor pentru o perioadă specifică sau chiar un tratament continuu. Informațiile privind riscurile utilizării medicamentelor în timpul sarcinii sau alăptării sunt destul de limitate, atât cantitativ, cât și calitativ; acest lucru se datorează fundamental dificultăților etice și metodologice ale cercetării în aceste domenii.

## Antimicrobiene la femeile însărcinate

Orice substanță administrată mamei are potențialul de a traversa placenta și de a exercita activitate asupra fătului, cu excepția cazului în care este metabolizată sau modificată. Tranzitul substanțelor între mamă și făt se stabilește în jurul celei de-a cincea săptămâni de gestație, moleculele cu greutate moleculară mică trecând liber, depinzând doar de gradientul de concentrație.

Factorul fundamental în susceptibilitatea fetală la medicamente este vârsta gestațională. Se crede că, în perioada de fertilizare și implantare (până la 17 zile), medicamentele toxice au un *efect de tipul „totul sau nimic";* adică fie sarcina este întreruptă, fie aceasta decurge fără probleme. În timpul organogenezei (de la 18 la 56 de zile), susceptibilitatea la malformații este cea mai mare, fiind numită *perioada teratogenă clasică.* În perioada fetală (de la 56 de zile încolo), riscul de malformații morfologice este scăzut. Medicamentele nocive administrate în acest moment pot provoca modificări organice funcționale, precum și alterări comportamentale, sociale și intelectuale. Mecanismele teratogenității sunt puțin înțelese, în special la specia umană.

Pentru a facilita luarea deciziilor privind utilizarea medicamentelor în timpul sarcinii și alăptării, în Statele Unite a fost realizat un studiu amplu de către agenția responsabilă de controlul medicamentelor (Food and Drug Administration - FDA), care a elaborat o clasificare a medicamentelor în cinci grupe de risc (Tabelul 3.1). Tabelul 3.2 prezintă clasificarea celor mai frecvente antimicrobiene conform criteriilor FDA.

**Tabelul 3.1** CLASIFICAREA RISCURILOR CONSUMULUI DE DROGURI ÎN GESTAŢIE

A - **Studiile controlate nu au arătat riscuri.** Studiile adecvate și bine controlate la femeile însărcinate nu au demonstrat riscuri pentru făt.

B - **Nu există dovezi ale riscurilor la oameni.** În acest caz, fie există studii pe animale care arată riscuri, dar studiile pe oameni nu le demonstrează, fie nu există studii pe oameni și studiile pe animale nu arată riscuri.

c - **Riscurile nu pot fi excluse.** Nu există studii la om, iar studiile pe animale fie sunt inexistente, fie prezintă riscuri fetale. Cu toate acestea, beneficiile potențiale depășesc riscurile.

D - **Dovezi pozitive ale riscului.** Datele experimentale efectuate la oameni sau studiile post-marketing arată riscuri pentru făt. Cu toate acestea, beneficiile potențiale pot depăși riscurile, deoarece nu există alternative sigure.

X - **Contraindicat în timpul sarcinii.** Studiile efectuate la animale sau la oameni, sau studiile post-marketing, arată riscuri fetale care depășesc în mod clar orice beneficiu potențial pentru pacientă. Nu există nicio justificare pentru utilizarea acestor medicamente în timpul sarcinii.

## Antimicrobienele și alăptarea

Cunoștințele despre efectele medicamentelor ingerate de mamele care alăptează asupra copiilor lor sunt limitate. Deși există numeroase studii privind concentrațiile de medicamente în laptele matern, studiile clinice sunt limitate ca număr și adecvare metodologică. Publicarea rapoartelor de caz se concentrează pe apariția problemelor și oferă puține informații despre dacă un anumit medicament se dovedește a fi inofensiv.

Majoritatea antimicrobienelor ating concentrații foarte scăzute în laptele matern, iar unele nu sunt absorbite de intestinul sugarului, ceea ce face ca toxicitatea să fie puțin probabilă. Cu toate acestea, pot apărea efecte locale asupra florei gastrointestinale și diaree. Sunt posibile și reacții alergice, dar rare. Tabelul 3.3 prezintă datele disponibile privind utilizarea principalelor antimicrobiene în timpul alăptării.

**Tabelul 3.2** CLASIFICAREA RISCURILOR LEGATE DE UTILIZAREA ANTIMICROBIENELOR ÎN TIMPUL SARCINII

| Droguri | Clasificare | Comentarii |
|---|---|---|
| Abacavir | V | |
| Aciclovir | V | Conform producătorului |
| Acid clavulanic | B. | Conform producătorului |
| Acid nalidixic | B. | |
| Acid para-aminosalicilic (PAS) | C. | |
| Albendazol | C. | |
| Amantadină | C. | Al doilea producător |
| Amikacină | C. | |
| Amoxicilină | B. | |
| Ampicilină | B. | |
| Amprenavir | C. | |
| Amfotericină B | B. | |
| Artemisinină și derivați | D. | |
| Atazanavir | B. | |
| Azitromicină | B. | Al doilea producător |
| Aztreonam | B. | |
| Bacitracină | V | |
| Cefaclor | B. | Conform producătorului |
| Cefadroxil | B. | Conform producătorului |
| Cefalexină | B. | Conform producătorului |
| Cefalotină | B. | Conform producătorului |
| Cefamandol | B. | Conform producătorului |
| Cefazolină | B. | Conform producătorului |
| Cefepimă | B. | Conform producătorului |
| Cefetamet | B. | Conform producătorului |
| Cefiximă | B. | Conform producătorului |
| Cefonid | B. | Conform producătorului |
| Cefoperazonă | B. | Conform producătorului |
| Cefotaximă | B. | Conform producătorului |
| Cefoxitină | B. | Conform producătorului |
| Cefpodoximă | B. | Conform producătorului |
| Cefprozil | B. | Conform producătorului |
| Ceftazidimă | B. | Conform producătorului |
| Ceftriaxonă | V | Categoria B conform producătorului |
| Cefuroximă | B. | Conform producătorului |
| Ketoconazol | V | Conform producătorului |
| Ciclopirox | B. | Conform producătorului |
| Cicloserină | V | |
| Cidofovir | V | Conform producătorului |
| Cinoxacină | V | Categoria B conform |
| Ciprofloxacină | V | |
| Claritromicină | V | Conform producătorului |
| Clindamicină | B. | |

**Tabelul 3.2** CLASIFICAREA RISCURILOR DIN UTILIZAREA
Antimicrobiene în timpul sarcinii ( continuare )
**Comentarii privind clasificarea medicamentelor**

| | | |
|---|---|---|
| Clofazimină Cloramfenicol | V<br>V | Conform producătorului |
| Clorhexidină | B. | |
| Clorochină<br>Clortetraciclină | V<br>D. | |
| Clotrimazol | B. | |
| Cloxacilină | B. | Conform |
| Colistimetat | B. | |
| Dapsonă<br>Demeclociclină | V<br>D. | Conform |
| Dicloxacilină<br>Didanozină | B.<br>B. | Conform<br>Al doilea producător |
| Diritromicină<br>Doxiciclină | C.<br>D. | Al doilea producător |
| Efavirenz<br>Enfuvirtidă | C.<br>B. | |
| Eritromicină | B. | |
| Esparfloxacină<br>Espectinomicina | C.<br>B. | Al doilea producător |
| Espiramicină | C. | |
| Estavudina | C. | Al doilea producător |
| Estreptomicină<br>Etam butoi | D.<br>B. | |
| Fanciclovir | B. | Conform |
| Flucitozină<br>Fluconazol | V<br>V | Conform<br>Conform |
| Foscarnet | V | Conform |
| Fosfomicină | B. | Conform |
| Furazolidonă | V | |
| Ganciclovir<br>Gatifloxacină | V<br>V | Conform<br>Conform |
| Gentamicină | V | |
| Griseofu Ivina | V | |
| Hexaclorofen | V | Conform |
| Hidroxiclorochină<br>Idoxuridină | V<br>V | |
| Imipenem-cilastatină<br>Indinavir | V<br>V | Conform |
| Interferon alfa | V | Conform |
| Interferon beta-1B | V | Conform |
| Interferon gamma-IB<br>Iod | V<br>D. | Conform |
| iodopovidonă | D. | |

Quadro 3.2 CLASSIFICAÇÃO DOS RISCOS DO USO DE ANTI MICROBIANOS NA GESTAÇÃO (CONTINUAÇÃO)

| **Drog uri** | **Comentarii despre evaluare** | | |
|---|---|---|---|
| | V | | |
| | V | | |
| | V | Conform producătorului | cel/ce a/cei/c ' |
| | V | Conform producătorului | cel/ce a/cei/c ' |
| | V | Conform producătorului | cel/ce a/cei/c ' |
| | B. | | |
| | V | | |
| | V | Conform producătorului | cel/ce a/cei/c ' |
| | V | | |
| | V | Conform producătorului | cel/ce a/cei/c ' |
| | V | Conform producătorului | cel/ce a/cei/c ' |
| | B. | Conform producătorului | cel/ce a/cei/c ' |
| Iodochinol Izoniazidă 1 traco n azo 1 Lamivudină Levofloxacină Lincomicină Linezolid Lomefloxacină Lopinavir/ritonavir Mebendazol Meflochină Meropenem Metenamină Metronidazol Miconazol Minociclină Nelfinavir Neomicină Nevirapină Niclosamidă N-statină Nitrofurantoină a Norfloxacină Ofloxacină Oseltamivir Oxacilină Oxamnicină Oxitetraciclină Pamoat de pirantel Pamoat de pirvinium Paromomicină Pefloxacină Penicilină benzatinică Penicilină G cristalină Penicilină G procaină Penicilină V Pentamidină Piperacilină n/tazobactam Piperazină Pirazinamidă Piretrine cu piperonil butoxid Pirimetamină Polimixină B | acoperire | | |
| | C. | Al doilea | |
| | acoperire | | |
| | D. | | |
| | B. | | |
| | C. | | |
| | C | Conform | |
| | producător | | |
| | B. | | |
| | B. | | |
| | B | Conform | |
| | producător | | |
| | V | | |
| C | Segundo sau producător | | |
| B. | Al doilea | | |

**Quadro 3.2** CLASSIFICAÇÃO DOS RISCOS DO USO DE ANTIMICROBIANOS NA GESTAÇÃO (CONTINUAÇÃO)

| Droguri | Clasificare | Comentarii |
|---|---|---|
| Praziquantel | B. | |
| Primaquina | V | |
| Probenecid | B. | |
| Proguanil | B. | |
| Quinacrina | V | |
| Chinidină | V | |
| Chinină | D/X | Conform producătorului |
| Chinolone | V | |
| Ribavirină | X | Conform producătorului |
| Îți dau puțin. | C. | |
| Ritonavir | B. | Conform producătorului |
| Saquinavir | B. | Conform producătorului |
| Sulfasalazină | B/D | |
| Sulfonamide | B. | |
| Teicoplanină | C. | |
| Tenofovir | B. | Conform producătorului |
| Tercon azol | C. | |
| Tetraciclină | D. | |
| Tiabendazol | C. | Conform producătorului |
| Ticarci li na/vată de unghii | B. | |
| Tobramicină | V | |
| Trimetoprim | V | Conform producătorului |
| Vaccin, oreion | X | C, conform |
| Vaccinul împotriva febrei | D. | |
| Vaccin, meningococ | V | |
| Vaccin inactivat împotriva | V | Conform producătorului |
| Vaccin, virus poliomielitic viu | V | Conform producătorului |
| Vaccin, ciumă | V | Conform producătorului |
| Vaccin, rabie | V | |
| Vaccin împotriva rubeolei | X | C, conform |
| Vaccinul împotriva rujeolei | X | C, conform |
| Vaccin, tularemie | V | |
| Vaccin anti-Haemophilus | V | Conform producătorului |
| Vaccinul BCG | V | Conform producătorului |
| Vaccinul împotriva holerei | V | Conform producătorului |
| Vaccin antigripal | V | Conform producătorului |
| Vaccinul pneumococic | V | Conform producătorului |
| Vaccinul antitifoid | V | |
| Valaciclovir | B. | Conform producătorului |
| Vancomicină | V | |
| Vidarabină | V | Conform producătorului |
| Voriconazol | D. | |
| Zalcitabină | V | Conform producătorului |
| Zidovudină | V | |

Quadro 3.3 ANTIMICROBIANOS NA LACTAÇÃO

| Droguri | Efecte cunoscute | Comentarii |
|---|---|---|
| Aciclovir | Nici unul | Probabil în siguranță |
| Acid clavulanic | Nici unul | Probabil în siguranță |
| Acid nalidixic | Hemoliză la nou-născuții cu deficit de G-6-PD | Sigur dacă nu există deficit de G-6-PD. |
| acid para-aminosalicilic | Nici unul | |
| Amantadină | Nici unul | Excretat în cantități mici<br>Potențial de a provoca retenție urinară, greață și vărsături. |
| Amikacină | Nici unul | Seif |
| Amoxicilină | Nici unul | Seif |
| Ampicilină | Candidoza și diareea la bebeluși | Seif |
| Amfotericină | Nu există date. | Probabil în siguranță |
| Azitromicină | Medicamentul se acumulează în lapte. | Securitatea nu a fost determinată |
| Aztreonam | Nici unul | Seif |
| Bacitracină | Nici unul | Utilizarea topică este probabil sigură. |
| Kanamicină | Nici unul | Seif |
| Carbenicilină | Nici unul | Seif |
| Cefaclor | Nici unul | Asigurare |
| Cefadroxil | Nici unul | Asigurare |
| Cefalexină | Nici unul | Seif |
| Cefalotină | Nici unul | Seif |
| Cefamandol | Nici unul | Seif |
| Cefazolină | Nici unul | Seif |
| Cefepimă | Nici unul | Seif |
| Cefiximă | Nu există date. | Probabil în siguranță |
| Cefoperazonă | Nici unul | Probabil în siguranță |

Quadro 3.3 ANTIMICROBIANOS NA LACTAÇÃO (CONTINUAÇÃO)

| Droguri | Efecte cunoscute | Comentarii |
|---|---|---|
| Cefotaximă | Nici unul | Seif |
| Cefoxitină | Nici unul | Seif |
| Cefpodoximă | Nici unul | Probabil în siguranță |
| Cef prozìi | Nici unul | Probabil în siguranță |
| Ceftazidimă | Nici unul | Seif |
| Ceftibuten | Nici unul | Probabil în siguranță |
| Ceftriaxonă | Nici unul | Seif |
| Cefuroximă | Nici unul | Probabil în siguranță |
| Ketoconazol | Nu există date. | Evita |
| Cicloserină | Nici unul | Probabil în siguranță |
| Cidofovir | Nu există date. | Riscuri potențiale; evitați |
| Cinoxacină | Nici unul | Riscuri teoretice; evitați |
| Ciprofloxacină | Neutilizat | Riscuri teoretice; concentrații mari în laptele matern, nu se utilizează. |
| Claritromicină | Nu există date. | Evita |
| Clindamicină | Diaree(?) | Probabil în siguranță |
| Clofazimină | Hiperpigmentarea bebelușilor | Efect reversibil; sigur |
| Cloramfenicol | Nici unul | Riscuri teoretice; precauție |
| Clorhexidină | Nici unul | Probabil în siguranță |
| Clorochină | Nici unul | Probabil în siguranță |
| Clortetraciclină | Nici unul | Probabil în siguranță |
| Cloxacilină | Nici unul | Seif |
| Colistimetat | Nici unul | Probabil în siguranță |
| Dapsonă | Anemia hemolitică (la bebeluș) | Concentrații mari se găsesc în laptele matern, dar este probabil sigur dacă nu există deficit de G-6PD. |
| Dicloxacilină | Nici unul | Seif |

Quadro 3.3 ANTIMICROBIANOS NA LACTAÇÃO (CONTINUAÇÃO)

| **Medicament,** | **Efecte cunoscute** | **, Comentarii** |
|---|---|---|
| Didadosina | Nu există date. | Evitați alăptarea. |
| Diritromicină: | Nu sunt disponibile date | . A se evita. |
| Dietilcarbamazina | Nenhum | Probabil în siguranță |
| Doxiciclina | Nenhum | Probabil sigur dacă este folosit pentru o perioadă scurtă de timp. |
| Enoxacină: | Nu există date disponibile | . Riscuri potențiale: a se evita. |
| Eritromicină | Niciuna | sigură |
| Esparfloxacina | Nu există date disponibile. | Riscuri potențiale; evitați. |
| Spectinomicină | Nu există date disponibile. | Probabil în siguranță. |
| Spiramicină | Nici unul | Concentrații mari în lapte și sânge; probabil sigur. |
| Stavudină | Nu există date. | Evitați alăptarea |
| Streptomicină | Nici unul | Seif |
| Etambutol | Nici unul | A se evita din cauza potențialei toxicități oftalmice |
| Fanciclovir | Nici unul | Excretat în concentrații mari la animalele de experiment; evitați |
| Flucitozină: | Nu sunt disponibile date | . A se evita. |
| Fluconazol | Nici unul | Probabil în siguranță |
| Foscarnet | Nu există date. | Excreție crescută la animalele de experiment; evitați |
| Fosfomicină | Nu există date. | Probabil în siguranță |
| Furazolidonă | Nu există date. | Evita |
| Ganciclovir | Nu există date. | Evita |
| Gentamicină | Nici unul | Seif |
| Griseofu Ivina | Nici unul | Nu se găsește în lapte. |
| Hexaclorofen | Nici unul | Probabil în siguranță |

Quadro 3.3 ANTIMICROBIANOS NA LACTAÇÃO (CONTINUAÇÃO)

| Droguri | Efeitos [illegible] | Comentários |
|---|---|---|
| Imipenem-cilastatină | Nenhum | Provavelmente seguro |
| Indinavir | Não há dados | Evitar amamentação |
| Interferon alfa | Nenhum | Excretado no leite; provavelmente seguro |
| Interferon beta-1B | Não há dados | Provavelmente seguro |
| Interferon gamma-1B | Não há dados | Provavelmente seguro |
| Intracon azo l | Nenhum | Excretado no leite, pode haver acúmulo tecidual; evitar |
| iodochinol | Não há dados | Evitar |
| Izoniazidă | Nenhum | Provavelmente segura; monitorizar função hepática |
| Lamivudină | Não há dados | Evitar a amamentação |
| Levofloxacină | Não há dados | Evitar |
| Lincomicină | Nenhum | Provavelmente segura |
| Lindano | Não há dados | Provavelmente seguro |
| Lomefoxacină | Não há dados | Riscos potenciais; evitar |
| Loracarbef | Não há dados | Provavelmente seguro |
| Mandatul privind metenamina | Nenhum | Seguro |
| Mebendazol | Nenhum comprovado | Provavelmente seguro |
| Meflochină | Nenhum | Segurança não determinada |
| Meropenem | Não há dados | Provavelmente seguro |
| Metronidazol | Diarréia (um caso) | Usar com cautela |
| Miconazol | Não há dados | Uso tópico seguro |
| Minociclină | Nenhum | Provavelmente sem riscos se o tempo de uso for curto |
| Neomicină | Não há dados | Provavelmente segura |
| Nevirapină | Nenhum | Evitar o aleitamento |
| Nistatină | Nenhum | Não encontrada no leite |

Tabelul 3.3 ANTIMICROBIENE ÎN LACTAȚIE (CONTINUARE)

| Droguri | Efecte cunoscute | Comentarii |
|---|---|---|
| Nitrofuranul conține | Hemoliză în Deficiență de G-6PD | Sigur dacă nu există Deficit de G-6-PD |
| Norfloxacină | Nici unul | Riscuri teoretice scăzute |
| Ofloxacină | Nu există date. | Riscuri potențiale; evitați |
| Oxacilină | Nici unul | Seif |
| Pamoat de pirantel | Nici unul | Nu se găsește în lapte. |
| Pamoat de pirvinium | Nici unul | Nu se găsește în lapte. |
| Paromomicină | Nici unul | Probabil agent de elecție pentru giardioză în sarcină. |
| Penicilină | Alergie (rară) | Seif |
| Pentamidină | Nu există date. | Evita |
| Piperacilină | Nici unul | Probabil în siguranță |
| Piperazină | Nici unul | Seif |
| Pirazinamidă | Nu există date. | Probabil în siguranță |
| Pirimetamină | Nici unul | Probabil în siguranță |
| Polimixină B | Nu există date. | Evita |
| Primaquina | Nu există date. | Evita |
| Proguanil | Nu există date. | Probabil în siguranță |
| Quinacrina | Nu există date. | Evita |
| Chinidină | Nu există date. | Probabil sigur, deși atinge concentrații mari în lapte. |
| Chinină | Nu există date. | Probabil sigur, deși atinge concentrații mari în lapte. |
| Ribavirină | Nu există date. | Evita |
| Rifampicină | Nici unul | Probabil sigur; monitorizați funcția hepatică. |
| Rimantadină | Efecte adverse la șobolani | Concentrații mari în lapte; evitați |

Quadro 3.3 ANTIMICROBIANOS NA LACTAÇÃO (CONTINUAÇÃO)

| **Medicament,** | **efecte cunoscute, comentarii** | |
|---|---|---|
| Ritonavir | Nu există date. | Evitați alăptarea |
| Saquinavir | Nu există date. | Evitați alăptarea |
| Sulfasalazină<br>Sulfizoxazol | Nici unul<br>Hemoliză în deficitul de G-6-PD | Probabil în siguranță<br>Acestea înlocuiesc bilirubina cu albumină; cresc riscul de *kernicter* - evitați |
| Teicoplanină<br>Te urmărești | Nu există date.<br>Nici unul | Probabil în siguranță<br>Probabil sigur dacă timpul de utilizare este scurt. |
| Tiabendazol | Nu există date. | Evita |
| Ticarcilină | Nici unul | Probabil în siguranță |
| Tobramicină | Nici unul | Seif |
| Trimetoprim | Nici unul | Asigurare |
| Valaciclovir | Nu există date. | Probabil în siguranță |
| Vancomicină | Nici unul | Seif |
| Vidarabină | Nu există date. | Evita |
| Zalcitabină | Nu există date. | Evitați alăptarea |
| Zidovudină:<br>matern; a se evita.<br>alăptare | Niciuna. | Excreție mare în laptele |

## REFERINȚE


Giugliani C, Giugliani ERJ. Consumul de medicamente și alte expuneri în timpul alăptării. În: Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani ERJ, editori. Medicină ambulatorie. Ediția a 3-a. Porto Alegre: Artmed; 2004. Capitolul 42, pp. 423-30.

Giugliani C, Sanseverino MTV, Schüler-Faccini L. Consumul de droguri și alte expuneri în timpul sarcinii. În: Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani ERJ, editori. Medicină ambulatorie. Ediția a 3-a. Porto Alegre: Artmed; 2004. Capitolul 41, pp. 402-22.

Machado ARL. Antimicrobiene la femeile însărcinate și care alăptează. În: Barros E, Bittencourt H, Caramori ML, Machado ARL, editori. Antimicrobiene: o referință rapidă. a 3-a ed. Porto Alegre: Artmed; 2001. Capitolul 6, p. 73-82.

# Antimicrobiene profilactice

ADÍO MACHADO ELVINO BARROS

Utilizarea profilactică a antimicrobienelor are ca scop prevenirea dezvoltării sau transmiterii unei boli infecțioase. Profilaxia antimicrobiană este recomandată într-o serie de situații clinice și chirurgicale în care beneficiul său a fost dovedit sau în care utilizarea sa este insistent recomandată pe baza unor considerații clinice sau fiziopatologice.

## Antimicrobiene profilactice în situații non-CHIRURGICAL

### Endocardită bacteriană

Profilaxia endocarditei bacteriene la pacienții cu leziuni cardiovasculare predispozante - care sunt supuși unor proceduri ce provoacă bacteriemie este acceptată fără îndoială de majoritatea profesioniștilor, chiar dacă majoritatea cazurilor de endocardită nu sunt atribuite procedurilor.

Riscul de endocardită este stratificat, în funcție de afecțiunea cardiacă predispozantă, în ridicat, moderat și scăzut.

Profilaxia endocarditei este recomandată în cazurile cu risc crescut și moderat.

**Risc ridicat:**

- Proteze cardiace, inclusiv homografe;
- endocardită bacteriană anterioară;
- cardiopatie cianotică congenitală (de exemplu, tetralogia Fallot, transpoziția marilor vase);
- *șunturi* sau conducte sistemico-pulmonare create chirurgical.

**Risc moderat:**

- majoritatea cardiopatiilor congenitale (cu excepția celor menționate mai sus);
- disfuncție valvulară dobândită;

- cardiomiopatie hipertrofică;
- prolapsul valvei mitrale cu regurgitare sau îngroșarea valvelor.

**» Risc scăzut (risc același ca în populația generală):**

- defect septal atrial *secundum* izolat ;
- Repararea chirurgicală a unui sept atrial sau ventricular permeabil sau a unui canal arterial;
- intervenții chirurgicale *de bypass* coronarian anterioare;
- prolapsul valvei mitrale fără regurgitare;
- murmur fiziologic, inocent sau funcțional;
- Boală Kawasaki anterioară fără disfuncție valvulară;
- Febră reumatică anterioară fără disfuncție valvulară;
- Stimulator cardiac (intravascular sau epicardic) și defibrilator implantabil.

**Proceduri stomatologice, orale, ale tractului respirator sau esofagiene**
Profilaxia este recomandată în următoarele proceduri:

**Stomatologie:**

- extracții;
- proceduri parodontale;
- implanturi dentare;
- proceduri endodontice;
- Plasarea de benzi ortodontice, dar nu și de bracketuri *;*
- Anestezie locală injectabilă intraligamentară;
- Curățarea profilactică a dinților sau implanturilor atunci când se anticipează sângerări.

**Tract respirator:**

- amigdalectomie sau adenoidectomie;
- intervenții chirurgicale care implică mucoasa respiratorie;
- Bronhoscopie cu endoscop rigid.

**» Tract gastrointestinal (risc ridicat, opțional pentru risc moderat):**

- scleroterapie pentru varice esofagiene;
- dilatarea stenozei esofagiene.

Profilaxia este considerată opțională la pacienții cu risc crescut care sunt supuși ecocardiografiei transesofagiene sau bronhoscopiei cu fibre optice cu endoscop flexibil.

**Schemă recomandată**
Amoxicilină cu o oră înainte de procedură (50 mg/kg, maxim 2 g) PO. Dacă nu este disponibilă calea orală, ampicilină (adulți, 2 g, IM sau IV; **copii, 50 mg/kg, IV** sau **IM),** cu 30 de minute înainte de procedură.

Pentru pacienții alergici la penicilină, se pot utiliza următoarele scheme terapeutice orale, toate administrate cu 1 oră înainte de procedură:

Clindamicină (adulți, 600 mg; **copii, 20 mg/kg);** cefalexină sau cefadroxil (adulți, 2 g; copii, 50 mg/kg, administrare orală); azitromicină sau claritromicină (adulți, 500 mg; **copii, 15 mg/kg).**

se recomandă clindamicină (adulți, 600 mg; **copii, 20 mg/kg, intravenos)** cu 30 de minute înainte de procedură sau cefazolină (adulți, 1 g; **copii, 25 mg/kg, intramuscular sau intravenos)** cu 30 de minute înainte de procedură și jumătate

din această doză la 6 ore după procedură.

**Proceduri genito-urinare sau gastrointestinale**

**Gastrointestinale (risc ridicat, opțional pentru risc moderat):**

- Colangiopancreatografie retrogradă endoscopică cu obstrucție biliară;
- Chirurgie a tractului biliar;
- Intervenție chirurgicală care implică mucoasa intestinală.

**Genitourinar:**

- chirurgie a prostatei;
- cistoscopia;
- dilatarea uretrei.

Profilaxia pentru pacientele cu risc crescut care suferă histerectomie sau naștere vaginală este considerată opțională.

pacienții *cu risc crescut* , se recomandă ampicilină + gentamicină (adulți, 2 g ampicilină + 1,5 mg/kg gentamicină, fără a depăși 120 mg; **copii, 50 mg/kg, fără a depăși 2 g ampicilină + gentamicină, 1,5 mg/kg),** i.m. sau i.v., cu 30 de minute înainte de procedură; după 6 ore, se administrează ampicilină (adulți, 1 g; **copii, 1 mg/kg, i.m. sau i.v.)** sau amoxicilină (adulți, 1 g; **copii, 25 mg/kg, po).**

Pentru pacienții cu risc crescut alergici la penicilină, se utilizează vancomicină (adulți, 1 g; **copii, 20 mg/kg),** intravenos, lent, timp de 1 oră, plus gentamicină în dozele de mai sus, intravenos sau intramuscular, terminând perfuzia cu 30 de minute înainte de procedură.

**copii, 50 mg/kg)** poate fi administrată oral cu 1 oră înainte de procedură, sau ampicilina (adulți, 2 g; **copii, 50 mg/kg)** intravenos sau intramuscular cu 30 de minute înainte de începerea procedurii.

La pacienții cu risc moderat de alergie la penicilină, trebuie utilizată vancomicina (adulți, 2 g; copii, 20 mg/kg), intravenos, perfuzată lent timp de 1 oră, terminând administrarea cu 30 de minute înainte de procedură.

## febră reumatică

» **Profilaxie secundară.** Penicilină G benzatinică 1,2 milioane de unități pentru pacienții cu greutatea mai mare de 27 kg sau 600.000 de unități pentru pacienții cu greutatea mai mică de 27 kg, la fiecare 3 până la 4 săptămâni. Alternativele sunt penicilina V, 250 mg oral, la fiecare 12 ore; sulfadiazină 500 mg (pentru pacienții cu greutatea mai mică de 27 kg) sau 1 g la fiecare 24 de ore; sau eritromicină, 250 mg, la fiecare 12 ore. *Durată:* pacienții cu cardită trebuie să utilizeze medicamentul timp de cel puțin 10 ani sau până la vârsta de 25 până la 35 de ani; pacienții fără cardită trebuie să îl utilizeze timp de 5 ani sau până la vârsta de 21 de ani. Pacienții cu cardită și boală reziduală trebuie să primească profilaxie pe tot parcursul vieții.

## BOALA MENINGOCOCICĂ

Pentru contactele din gospodărie (inclusiv cazul index), contactele dintre copiii din creșă, împărțirea alimentelor sau băuturilor și personalul medical aflat în contact.

Contact direct cu secrețiile orale și respiratorii ale pacientului, așa cum se întâmplă în resuscitarea gură la gură și intubație: rifampicină (adulți, 600 mg la fiecare 12 ore; **copii, 10 mg/kg la fiecare 12 ore; și nou-născuți, 5 mg/kg la fiecare 12 ore)** timp de două zile. Ca alternativă pentru pacienții adulți, se poate utiliza o singură doză de ofloxacină (400 mg), ciprofloxacină (500 mg) sau azitromicină (500 mg).

Pentru femeile însărcinate, medicamentul indicat pentru eradicarea meningococului este ceftriaxona, în doză de 250 mg, în priză unică, intravenos sau intramuscular.

Tratamentul cu penicilină și cloramfenicol nu eradică meningococul din nazofaringe, prin urmare, pacientul trebuie să primească și medicamente eradicatoare. Evident, dacă pacientul a fost tratat cu ceftriaxonă, acest lucru nu este necesar. Antimicrobianul eradicator trebuie administrat la începutul tratamentului.

## Boală invazivă cauzată de *Haemophilus influenzae tip* B

Profilaxia este recomandată pentru pacienți și contactele din gospodărie atunci când există cel puțin un copil cu vârsta sub doi ani în gospodărie. Profilaxia pentru alte contacte, inclusiv creșele, trebuie individualizată și poate fi indicată în creșe și școli care seamănă cu casele de copii, au copii cu vârsta sub doi ani și unde contactele au loc timp de 25 de ore sau mai mult pe săptămână.

Recomandările preventive se aplică chiar și persoanelor vaccinate.

Rifampicina, 20 mg/kg, administrată oral, se utilizează la adulți și copii (fără a depăși 600 mg), la fiecare 24 de ore, timp de 4 zile. Ceftriaxona și cefotaxima sunt capabile să eradicheze H. *influenzae* din orofaringe și reprezintă o opțiune pentru pacientele însărcinate, dar schema de administrare nu este definită. Tratamentul infecției cu una dintre aceste cefalosporine elimină necesitatea profilaxiei.

### Infecția pneumococică

La pacienții cu asplenie anatomică sau funcțională (de exemplu, anemie falciformă): penicilină V, 125 mg la fiecare 12 ore, administrată oral, pentru copiii sub cinci ani și 250 mg la fiecare 12 ore pentru toți pacienții peste această vârstă.

Unii experți recomandă amoxicilină (20 mg/kg pe zi), ampicilină (25 până la 50 mg/kg/zi) sau sulfametoxazol + trimetoprim (20/4 mg/kg pe zi) pentru copiii sub cinci ani.

Se recomandă ca toți acești pacienți să primească vaccinarea antipneumococică (vezi Capitolul 1 „Imunizări").

### Cistită recurentă și infecție urinară la copii:

Sulfametoxazol, 200 mg + trimetoprim, 40 mg, la culcare, oral, de 3 ori pe săptămână, în zile alternative, sau nitrofurantoină, 50 până la 100 mg, zilnic, la culcare. La copii, se poate utiliza și o cefalosporină orală de primă generație, dar această opțiune este costisitoare și selectează rezistența la antimicrobiene, care sunt foarte utile în infecțiile grave.

### ȘANCRID

Ceftriaxonă, 250 mg, intramuscular, în doză unică, sau eritromicină, 1 g pe zi, în 4 doze, timp de 7 zile, sau sulfamidă + TMP (800/160 mg), de două ori pe zi, timp de 7 zile, după expunerea sexuală. Azitromicina în doză unică de 20 mg/kg (maximum 1 g) ar trebui să fie eficientă atât pentru profilaxie, cât și pentru tratament.

### CANDIDIAZĂ

- **Erupție mucocutanată cronică recurentă.** Ketoconazol, 200 mg/zi sau fluconazol, 6 până la 10 mg/kg/zi, pe o perioadă nedeterminată.
- **Vulvovaginită (mai mult de trei episoade/an).** Ketoconazol, 100 mg/zi, timp de 5 luni, sau fluconazol, 100 mg, o dată pe săptămână, sau clotrimazol topic, zilnic.
- **Insuficiență oroesofagiană la pacienții cu HIV.** Ketoconazol, 50 până la

200 mg/zi, pe termen nelimitat. Se poate utiliza și fluconazol, dar pot apărea rezistență și eșec al profilaxiei cu ambii agenți.

## *CLAMIDIE* (URETRITĂ)

Azitromicină, 20 mg/kg (max. 1 g), în doză unică, sau la copii de la vârsta de nouă ani, doxiciclină, 4 mg/kg (max. 100 mg), la fiecare 12 ore timp de 7 zile după expunere. Eritromicina, 50 mg/kg/zi în 4 administrări timp de 7 zile, este o alternativă mai puțin convenabilă.

## CITOMEGALOVIROZĂ

**I. Post-transplant.** Ganciclovir, 5 mg/kg/zi, intravenos, timp de o sută de zile post-transplant sau timp de 2 săptămâni, începând cu a 2-a până la a 3-a săptămână, timp de 2 săptămâni. Valganciclovir, 900 mg, po, la fiecare 12 ore începând cu a doua săptămână, timp de 2 până la 3 săptămâni, urmat de 900 mg o dată pe zi până la completarea a cel puțin 100 de zile, este o opțiune excelentă. Ganciclovirul oral, 1 g, de 3 ori pe zi, poate fi utilizat atunci când valganciclovirul nu este disponibil. Ca alternativă mai puțin eficientă, aciclovir, 500 mg/m² · intravenos, la fiecare 8 ore, sau 800 mg, po, la fiecare 6 ore, timp de 1 până la 3 luni post-transplant. Foscarnet, 60 mg/kg/zi, intravenos, este o alternativă care este probabil la fel de eficientă sau mai eficientă decât ganciclovirul, dar este toxic și în prezent nu este disponibil pe piață. Imunoglobulina anti-CMV poate fi eficientă, în special în combinație cu ganciclovir, în cazurile cu risc crescut; costul său este foarte ridicat și nu este disponibilă pe piața națională.

» **Pacienți cu HIV.** Profilaxia primară nu este, în general, utilizată din cauza toxicității. Pentru profilaxia secundară, se utilizează ganciclovir, 6 mg/kg zilnic, intravenos, de 5 ori pe săptămână, sau 10 mg/kg zilnic, de 3 ori pe săptămână. La adolescenți și adulți, 1 până la 2 g oral la fiecare 8 ore.

## HOLERĂ

Sub nouă ani, cotrimoxazol în doză de 8 mg/kg/zi de trimetoprim în 2 administrări, timp de 3 zile. Între 9 și 18 ani, doxiciclină, 100 până la 200 mg/zi.

Timp de 5 zile după contactul cu un pacient contagios. După vârsta de 18 ani, ciprofloxacină, 500 mg administrată oral la fiecare 12 ore, timp de 3 zile.

## TUSE CONVULSIVĂ

Profilaxia este recomandată pentru toți contactele apropiate sau din gospodărie cu vârsta sub șapte ani și ar trebui luată în considerare pentru contactele peste această vârstă, deoarece copiii mai mari și adulții pot transmite infecția. Aceste recomandări sunt independente de statutul de imunizare al contactelor.

Se utilizează estolat de eritromicină, 40 până la 50 mg/kg/zi, oral (maxim 2 g), divizat la fiecare 6 ore, timp de 14 zile după întreruperea contactului, sau azitromicină, 10 până la 12 mg/kg/zi, o dată pe zi (maxim 500 mg), timp de 5 până la 7 zile. Alte macrolide pot fi eficiente, dar schemele de administrare nu sunt definite.

Ca alternativă, se recomandă sulfametoxazol + trimetoprim (40/8 mg/kg/zi, în 2 doze, timp de 14 zile).

## Criptococoza la pacienții cu HIV

» **Profilaxie secundară și pentru cazuri selectate cu CD4 < 50-100.**

Fluconazol, 3 până la 6 mg/kg/zi, PO, pe viață. *Alternativă:* Amfotericină B, 1 mg/kg zilnic, 1 până la 3 zile/săptămână.

## DIFTERIE

» **După contact apropiat (membri ai familiei, creșe, același salon de spital sau clinică).** Eritromicină, 40 până la 50 mg/kg/zi (maxim 2 g/zi) timp de 7 zile, sau penicilină benzatinică, 600.000 de unități pentru copiii cu greutatea mai mică de 30 kg sau 1,2 milioane de unități într-o singură doză pentru copiii cu greutatea mai mare de 30 kg.

## Streptococul de grup B (mamă purtătoare)

Profilaxia este indicată dacă mama este purtătoare și este în travaliu sau dacă ruptura prematură a membranelor a avut loc timp de 12 ore sau mai mult. Se utilizează ampicilină 2 g intravenos, urmată de 1 g la fiecare 6 ore până la naștere. Alternativ, se administrează penicilină cristalină, 5 milioane de unități inițial, urmată de 2,5 milioane de unități la fiecare 4 ore. Pentru cazurile de alergie severă la beta-lactamice, se utilizează clindamicină sau eritromicină. Dacă alergia nu este severă, se preferă o cefalosporină de primă generație.

## GONOREE

» **Imediat după contactul sexual cu un pacient infectat sau cu risc crescut:** Sub 45 kg, ceftriaxonă 125 mg IM. Peste această greutate, ceftriaxonă 250 mg IM, azitromicină 1 g PO; doxiciclină 200 mg PO; sau ciprofloxacină 500 până la 750 mg PO, toate într-o singură doză. Alte fluorochinolone pot fi, de asemenea, adecvate.

## Herpes simplex

» **Recidive genitale, frecvente.** Aciclovir, 400 mg, la fiecare 12 ore, timp de 6 până la 12 luni, sau famciclovir, 250 mg, de două ori pe zi, timp de 4 luni.

» **Mucocutanată sau diseminată la persoanele imunocompromise.** Aciclovir, 400 mg, oral, de două ori pe zi, pe durata imunodeficienței.

## GRIPĂ

» **Pacienți neimunizați în timpul epidemiilor.** Amantadină, 5 mg/kg/zi în 2 administrări în perioada de risc (4 până la 6 săptămâni).

## Leptospiroză

Pentru adolescenți și adulți, doxiciclină, 200 mg, o dată pe săptămână, în timpul șederii într-o zonă endemică.

## Profilaxia la pacienții cu mielom multiplu.

Cotrimoxazolul reduce morbiditatea infecțioasă, iar toxicitatea este acceptabilă. Doza este cea obișnuită.

## Profilaxia la pacienții cu neutropenie

Norfloxacina, ciprofloxacina și alte chinolone reduc incidența infecțiilor gram-negative la pacienții cu neutropenie secundară chimioterapiei anticancerigene, dar nu reduc mortalitatea și sunt asociate cu o rezistență bacteriană crescută; utilizarea lor de rutină trebuie evitată. Cotrimoxazolul poate fi la fel de eficient și este mai puțin asociat cu rezistența.

Profilaxia antifungică de rutină trebuie evitată, cu excepția cazului în care pacientul a avut recent o infecție fungică invazivă. Utilizarea fluconazolului pentru profilaxie selectează *tulpini rezistente de Candida,* cum ar fi *C. krusei,* și poate predispune la aspergiloză.

## *Pneumocystis carinii* la pacienții cu infecție . DE VIRUSUL IMUNODEFICIENȚEI UMANE

» **Adulți cu infecție anterioară *cu P. carimi* (profilaxie secundară) sau fără infecție anterioară și număr de limfocite CD4 < 200/mm3 ( profilaxie primară).** Sulfametoxazol + trimetoprim (800/160 mg), la fiecare 24 de ore, oral, de 3 până la 7 ori pe săptămână, în zile consecutive sau alternative. Alternativele sunt dapsona, 100 mg, oral, de două ori pe săptămână, sau pentamidina, 300 mg, în 6 ml de apă distilată, prin nebulizare cu *nebulizator cu jet Respigard II sau System 22 Mizer,* o dată pe lună. Profilaxia primară poate fi indicată și dacă limfocitele CD4 sunt sub 15 până la 20% din total (chiar dacă numărătoarea este peste 200/mm3 ) sau dacă pacientul prezintă febră persistentă subgradă, candidoză orală sau alte simptome legate de infecția cu HIV.

**Copii.** Toți copiii simptomatici trebuie să primească profilaxie. Dacă sunt asimptomatici, profilaxia trebuie inițiată pe baza următorului număr de limfocite CD4:

- Între 1 și 5 ani: < 500
- Peste 5 ani: < 200

Profilaxia trebuie efectuată și la toți nou-născuții mamelor HIV-pozitive începând cu vârsta de șase săptămâni și menținută până când testele confirmă infecția sau absența acesteia. Schema terapeutică preferată este sulfametoxazol + trimetoprim (40 până la 50/8 până la 10 mg/kg), la fiecare 12 ore, oral, zilnic sau de 3 ori pe săptămână. Alternativele sunt pentamidina, pentru adulți, și dapsona, 1 mg/kg, zilnic.

Utilizarea sulfamidei + TMP este, de asemenea, potrivită pentru profilaxia primară a toxoplasmozei și, în scheme de utilizare continuă, este probabil să fie eficientă în profilaxia secundară. Pacienții care utilizează pirimetamină plus sulfadiazină pentru toxoplasmoză primesc, de asemenea, o profilaxie eficientă pentru pneumocistoză.

## Toxoplasmoza la pacienții cu HIV

Profilaxia primară este recomandată adulților cu mai puțin de 100 de limfocite CD4 și serologie pozitivă pentru Toxoplasma. Se poate face cu sulfametoxazol + trimetoprim (800 până la 160 mg), oral, la fiecare 24 de ore. Profilaxia secundară trebuie efectuată cu sulfadiazină, 2 până la 4 g zilnic, oral (la fiecare 6 sau 12 ore) și pirimetamină, 25 mg zilnic. La pacienții intoleranți la sulfadiazină, se utilizează clindamicină, 300 mg oral, la fiecare 6 ore, sau 450 mg la fiecare 8 ore, combinată cu pirimetamină, 25 până la 50 mg zilnic.

La copii, profilaxia secundară se face cu pirimetamină, 1 mg/kg (maxim 50 mg), combinată cu sulfadiazină, 75 până la 100 mg/kg/zi, oral, în 4 doze; administrarea zilnică de sulfa-TMP este, de asemenea, eficientă. Nu se recomandă profilaxia primară.

## Profilaxia infecțiilor micobacteriene atipice la pacienții cu HIV.

La copii, profilaxia primară este recomandată în funcție de numărul de limfocite CD4:

Sub 12 luni: CD4 < 750
» 1-2 ani: CD4 < 500
» 2-6 ani: CD4 < 75

» De la vârsta de 6 ani încolo: CD4 < 50

Schemele de tratament recomandate sunt azitromicină, 20 mg/kg, o dată pe săptămână, sau 5 mg/kg, o dată pe zi; sau claritromicină, 7,5 mg/kg/doză, de două ori pe zi.

## Profilaxia peritonitei bacteriene spontane

### LA PACIENȚII CU CIROZĂ

Norfloxacina (400 mg, la fiecare 12 ore, oral) și cotrimoxazolul (800 mg sulfametoxazol plus 160 mg trimetoprim, oral, la fiecare 12 ore) reduc incidența peritonitei bacteriene spontane la pacienții cu ascită cauzată de ciroză. Cu toate acestea, utilizarea norfloxacinei este asociată cu apariția rezistenței precoce în rândul bacteriilor gram-negative și cu o creștere a infecțiilor grave cauzate de stafilococi multirezistenți, ceea ce face ca utilizarea sa de rutină să nu fie recomandată.

### SIFILIS

Penicilină benzatinică, 2,4 milioane de unități, intramuscular, doză unică, după contactul cu un transmițător. Azitromicina 1 g în doză unică este, de asemenea, eficientă. Doza pediatrică nu este definită, dar 20 mg/kg este probabil adecvată.

### VARICELĂ

Cea mai recomandată profilaxie este cu imunoglobulină hiperimună varicelo-zosteriană (VZIG) în decurs de 96 de ore (posibil până la 5 zile) și vaccinarea în decurs de 72 de ore. Cu toate acestea, administrarea orală de aciclovir, 40 până la 80 mg/kg/zi, în 4 doze, s-a dovedit extrem de eficientă (superioară rezultatelor obținute cu VZIG în alte studii) în profilaxia la copiii imunocompetenți expuși la varicelă. Administrarea trebuie să înceapă între a 7-a și a 9-a zi post-expunere și să fie menținută timp de 5 (dacă este începută în a 9-a zi) până la 7 zile (dacă este începută în a 7-a zi).

## Virusul imunodeficienței umane (HIV)

Profilaxia depinde de tipul de expunere:

- **» Plăgi înțepătoare.** În cazul administrării de sânge în volum mare de sânge și/sau sânge cu încărcătură virală mare - zidovudină (ZDV), 200 mg, de 3 ori pe zi, + lamivudină (3TC), 150 mg, de 2 ori pe zi, + indinavir, 800 mg, de 3 ori pe zi, sau nelfinavir, 750 mg, de 3 ori pe zi, timp de 4 săptămâni. *Alte situații:* ZDV + 3TC, ca mai sus. *În cazul țesuturilor și fluidelor care conțin sânge, lichid cefalorahidian, lichid sinovial și pleural, secreții genitale:* ZDV + 3TC + indinavir (IDV) sau nelfinavir, ca mai sus. *Alte fluide corporale (transpirație, lacrimi, urină, salivă):* profilaxia nu este recomandată.
  - *Expunere la nivelul mucoaselor. În cazul sângelui:* administrați AZT + 3TC ± IDV. *Alte fluide cu sânge sau potențial infecțioase:* administrați ZDV + 3TC. *Alte fluide:* profilaxia nu este recomandată.
  - *Expunere cutanată.* În caz de expunere extinsă și prelungită sau piele afectată. *Cu sânge: AZT* + 3TC ± IDV. *Lichide sau fluide potențial infecțioase:* AZT + 3TC. *Altele:* nu se recomandă.
  - *Expunere sexuală. Contact sexual neprotejat cu un purtător posibil sau confirmat:* ZDV + 3TC + IDV sau nelfinavir timp de 4 săptămâni. *Sex oral cu un partener masculin receptiv cu ejaculare:* utilizați schema terapeutică descrisă mai sus. *Alte situații:* în general nu este recomandat.

» **Profilaxia transmiterii verticale.** Alegerea depinde de tabloul clinic, vârsta gestațională, utilizarea anterioară de medicamente antiretrovirale (ARV), numărul de celule CD4 și încărcătura virală:

- Femei însărcinate între 14 și 27 de săptămâni de gestație, asimptomatice, fără utilizare anterioară de antiretrovirale, număr de CD4 > 350/mm3 , încărcătură virală mai mică de 10.000 copii/ml: zidovudină 300 mg la fiecare 12 ore sau terapie combinată (necesar cu zidovudină).
- Între 14 și 27 de săptămâni, asimptomatic, fără utilizare anterioară de ARV, CD4 > 350, încărcătură virală = 10.000/mm3 : se inițiază terapie combinată (ZDV + 3TC + nelfinavir sau ZDV + 3TC + nevirapină).
- > 28 săptămâni, asimptomatic, fără utilizare anterioară de ARV, CD4 > 350, încărcătură virală < 1.000/mm3 : zidovudină, 300 mg, administrare orală, la fiecare 12 ore.
- > 28 săptămâni, asimptomatic, fără expunere anterioară la ARV, CD4 > 350 sau indisponibil, încărcătură virală = 1.000 sau indisponibilă: inițiați terapie combinată (vezi mai sus).
- Orice vârstă gestațională, orice încărcătură virală, fără utilizare anterioară de ARV, CD4 < 350, simptomatic: terapie combinată, ca mai sus.
- Femeile însărcinate care utilizează medicamente antiretrovirale, indiferent de alți parametri: mențineți regimul terapeutic actual, cu excepția cazului în care acesta include medicamente despre care se știe că sunt contraindicate în timpul sarcinii, cum ar fi hidroxiureea și efavirenzul. Ori de câte ori este posibil, utilizați scheme terapeutice care conțin zidovudină sau, alternativ, stavudină.
- În timpul travaliului și nașterii: zidovudină, 2 mg/kg intravenos, în prima oră, apoi 1 mg/kg/oră până la clamparea cordonului ombilical. Dacă zidovudina parenterală nu este disponibilă, se administrează 300 mg oral la sosire și apoi 300 mg la fiecare 3 ore până la naștere.

Pentru nou-născuți: se începe tratamentul cu zidovudină, 2 mg/kg, po sau intravenos, la fiecare 6 ore, de preferință în primele 8 ore de viață; se menține timp de 42 de zile. Sugari prematuri sub 34 de săptămâni: 1,5 mg/kg i.v. sau 2 mg/kg po, la fiecare 12 ore în primele 2 săptămâni, apoi la fiecare 8 ore timp de încă 4 săptămâni, la copiii născuți după 30 de săptămâni; la cei născuți înainte de 30 de săptămâni, se așteaptă 4 săptămâni pentru a modifica tratamentul.

## Virusuri hepatice

### Hepatita A

Vezi Capitolul 1, „Imunizări”.

### Hepatita B

Pacienții neimunizați trebuie să primească profilaxie în funcție de tipul de contact:

» **Contact percutanat sau cu mucoasele, inclusiv contact sexual neprotejat cu Pentru un pacient infectat acut:** Vaccin plus imunoglobulină hiperimună, 0,06 ml/kg (administrat în decurs de 2 săptămâni).

» **Contact sexual cu un purtător cronic de virus** Vaccinarea

» **Contactul în gospodărie cu o persoană bolnavă cronică.** Vaccinarea.

» **Contact acut în gospodărie cu expunere la sânge.** Vaccinare plus imunoglobulină hiperimună.

» **Nou-născut din mamă HBsAg pozitivă.** Imunoglobulină hiperimună (de preferință în primele 12 ore de la naștere), 0,5 ml, intramuscular, plus vaccinare.

### Hepatita C

Nu există nicio profilaxie dovedită în acest moment.

### Virus respirator sincițial

Imunoglobulina hiperimună intravenoasă (VRS-IVIG) sau palivizumab (de preferință) reduce infecțiile și morbiditatea la copiii cu risc crescut (sugarii cu displazie bronhopulmonară dependentă de oxigen, sugari prematuri născuți înainte de 32 de săptămâni de vârstă gestațională care au mai puțin de șase luni în timpul sezonului viral).

**Notă:** Profilaxia este extrem de costisitoare.

## Antimicrobiene profilactice în chirurgie

Utilizarea profilactică a antimicrobienelor în chirurgie este considerată a fi administrarea acestor medicamente pentru a reduce incidența infecțiilor asociate procedurilor chirurgicale. Recomandările pentru profilaxia antibiotică în chirurgie pun accentul pe administrarea antimicrobianului corect la momentul potrivit și pentru cea mai scurtă durată posibilă.

Având în vedere predominanța bacteriilor gram-pozitive în infecțiile plăgilor chirurgicale, antimicrobienele alese trebuie să aibă o bună activitate împotriva acestor agenți patogeni; datorită eficacității demonstrate și toxicității reduse, cefalosporinele de primă generație sunt medicamentele cele mai frecvent utilizate. Chiar și atunci când există mai mulți germeni potențial infecțioși (cum ar fi în contaminarea fecală), nu este necesară extinderea acoperirii la toți aceștia. De asemenea, ar trebui luate în considerare farmacocinetica, în special în ceea ce privește concentrațiile antimicrobiene la locul potențialei infecții, efectele adverse și costurile.

În general, profilaxia nu este indicată pentru intervențiile chirurgicale curate, cu excepția cazului în care se implantează proteze și în alte situații în care apariția infecțiilor ar fi foarte gravă (de exemplu, intervenții chirurgicale cardiace și ale sistemului nervos central). Profilaxia se utilizează în intervențiile chirurgicale potențial contaminate și contaminate. În intervențiile chirurgicale infectate, regimul antimicrobian este *terapeutic* și nu profilactic.

Indiferent de conceptele teoretice, studiile randomizate au demonstrat eficacitatea profilaxiei antibiotice în numeroase intervenții chirurgicale. Aceste studii au comparat nu doar medicamentele cu placebo, ci și medicamentele cu alte medicamente și același medicament în scheme terapeutice diferite. În marea majoritate a acestor studii, s-au utilizat cefalosporine injectabile de primă generație sau combinații de aminoglicozide cu medicamente anaerobe. Întrucât aceste scheme terapeutice au fost eficiente, orice opțiune nouă ar trebui comparată cu acestea.

Antibioticul indicat trebuie să atingă concentrații terapeutice eficiente la locul unde se presupune că a apărut infecția. Prin urmare, dozele utilizate sunt în general aceleași ca cele pentru tratarea proceselor infecțioase, iar în majoritatea situațiilor, calea de administrare trebuie să fie parenterală.

Momentul inițierii și întreruperii administrării antibioticelor este important pentru un rezultat profilactic favorabil. Este necesară o concentrație adecvată de antibiotic în momentul inciziei inițiale și pe parcursul întregii proceduri. Prin urmare, pentru majoritatea intervențiilor chirurgicale, profilaxia trebuie să înceapă înainte de procedură. În majoritatea

situațiilor, o singură doză parenterală administrată chiar înainte de incizie poate asigura niveluri adecvate pe parcursul procedurii. Câteva principii sunt importante:

Momentul ideal pentru administrarea antibioticului este în timpul inducerii anesteziei sau cu 30 de minute înainte de incizia pielii, astfel încât, atunci când chirurgul începe procedura, să existe niveluri eficiente ale medicamentului în circulație.

» Un medicament cu timp de înjumătățire lung, cum ar fi cefazolina, poate fi administrat cu 1 până la 2 ore înainte de operație, dar este necesar să se asigure că nu există întârzieri în efectuarea procedurii;

Dacă medicamentul ales are un timp de înjumătățire scurt, cum ar fi cefalotina, este de preferat să se administreze în momentul inducerii anesteziei;

» În cazul intervențiilor chirurgicale lungi sau când există pierderi semnificative de sânge, sunt necesare doze suplimentare de antimicrobian la fiecare 2 ore sau, dacă medicamentul are un timp de înjumătățire lung, la intervalul terapeutic obișnuit în timpul procedurii;

» Pentru marea majoritate a procedurilor chirurgicale, administrarea postoperatorie a dozelor nu este indicată. Nu se recomandă profilaxia mai mult de 24 de ore.

Deși există unele dovezi că aplicarea topică a antimicrobienelor pe plaga chirurgicală la sfârșitul procedurii poate fi eficientă în prevenirea infecției locale, studiile sunt puține și predominant necomparative. În plus, siguranța aplicării topice este neclară.

Alte aspecte legate de prevenirea infecțiilor chirurgicale, cum ar fi pregătirea pacientului, utilizarea antisepticelor, rutina din sala de operație, procedurile, materialele și tehnica chirurgicală, sunt importante, dar depășesc sfera acestui capitol.

Mai jos, prezentăm cele mai larg acceptate scheme de profilaxie din literatura de specialitate, inclusiv recomandări publicate recent de diverse comitete pentru infecțiile de la locul intervenției chirurgicale.

## INTERVENȚII CHIRURGICE ABDOMINALE

**» Căi biliare.** Profilaxia este recomandată doar în cazurile cu risc crescut: alterarea căilor biliare sau *plasarea de stenturi,* pacienți cu intervenții chirurgicale biliare anterioare, icter, colecistită acută sau calculi biliari în canalul biliar comun. Schema terapeutică preferată este cefazolina sau cefalotina, la inducția anestezică, în doză unică sau cu doze intraoperatorii dacă procedura durează mai mult de 2 ore. Alternativa este ampicilina, la inducția anestezică, cu sau fără gentamicină, 1,5 mg/kg, intravenos, tot la inducția anestezică. Se pot utiliza cefoxitina, amoxicilină-clavulanat și ampicilină-sulbactam, dar nu oferă avantaje în ceea ce privește eficacitatea.

**Gastroduodenal.** Profilaxia este recomandată numai pentru situațiile cu risc crescut: când există aciditate gastrică redusă (utilizarea de antiacide, blocante H2 , inhibitori ai pompei de protoni sau prezența aclorhidriei); motilitate gastrică redusă; ulcere hemoragice sau obstructive; afecțiuni maligne; pacienți cu obezitate morbidă supuși unor proceduri *de bypass gastric și gastrostomie endoscopică* . Regimul terapeutic recomandat este cefazolin sau ce-

Falotina se utilizează în timpul inducției, în doză unică sau cu doze de rapel intraoperatorii. Alternativa pentru pacienții alergici la beta-lactamice este clindamicina plus gentamicină, administrată intravenos, în timpul inducției. Profilaxia antibacteriană nu este recomandată pacienților cu ulcere duodenale simple, non-obstructive.

**» Esofagian:** cefazolină sau cefalonină; alternativ, clindamicină + gentamicină.

» ***Chirurgie colorectală electivă.*** Majoritatea autorilor sunt de acord că pacienții ar trebui să fie supuși unei pregătiri mecanice a intestinului și profilaxiei antibiotice. Alternativele includ monoterapia cu cefoxitină sau o combinație de clindamicină sau metronidazol cu gentamicină.

» **Apendicectomie.** Cefoxitina se utilizează pentru inducție, în doză unică. Alternativa este metronidazolul (sau clindamicina) + gentamicina, doze similare cu cele pentru chirurgia colorectală electivă.

» ***Chirurgie colorectală de urgență.*** Metronidazol sau clindamicină + gentamicină; sau cefoxitină cu sau fără gentamicină. Dacă locul operației se infectează, tratamentul de elecție este ampicilina (sau penicilina) terapeutică + metronidazol + gentamicină timp de 5 până la 7 zile.

## CHIRURGII CARDIOVASCULARE

» **Afecțiuni cardiace.** Cefazolină sau cefalotină, la inducție și repetată la fiecare 2 (cefalotină) sau 3 ore (cefazolină). Alternativele sunt cefuroxima, la inducție, sau vancomicina, lent, cu peste 1 oră înainte de anestezie. Antimicrobienele trebuie întrerupte în decurs de 24 de ore; nu există nicio justificare pentru utilizarea prelungită sau pentru menținerea antibioticelor până la îndepărtarea cateterelor și a drenurilor.

» **Vascular periferic.** Profilaxia este recomandată pentru reconstrucțiile aortice abdominale și intervențiile chirurgicale vasculare care implică incizie în regiunea inghinală, precum și pentru orice procedură care implică plasarea unei proteze. Schema terapeutică preferată este cefalotina sau cefazolina la inducție, în doză unică. O alternativă este vancomicina, ca și în cazul chirurgiei cardiace.

## CHIRURGII OBSTETRICE ȘI GINECOLOGICE

» **Histerectomie.** Schema terapeutică preferată este cefalotina sau cefazolina, în inducție, în doză unică sau cu rapel intraoperator. Alternativele sunt cefoxitina în inducție sau clindamicina + gentamicină.

» **Operație cezariană.** Profilaxia este indicată în proceduri neelective și situații cu risc crescut, cum ar fi travaliul prelungit și ruptura prematură a membranelor. Schema terapeutică preferată este cefalotina sau cefazolina, după clamparea cordonului ombilical, în doză unică. Alternativele sunt cefoxitina sau clindamicina + gentamicina.

» **Avort.** Pentru femeile aflate în primul trimestru de sarcină cu risc crescut (boală inflamatorie pelvină, gonoree, parteneri sexuali multipli), se utilizează penicilină G, 2 milioane U, intravenos, sau doxiciclină, 100 mg, cu o oră înainte de procedură și 200 mg, la o oră și jumătate după aceasta. În al doilea trimestru de sarcină se utilizează cefazolină, 1 g, intravenos.

## CHIRURGIE ORTOPEDICĂ

» **Intervenții chirurgicale curate.** Profilaxia este recomandată pentru toate procedurile care implică plasarea de proteze și fixarea internă. Regimul preferat este cefalotina sau cefazolina la inducție, în doză unică sau cu rapel intraoperator. Alternativele sunt oxacilina la inducție, vancomicina perfuzată cu mai mult de o oră înainte de inducție sau clindamicina 900 mg la inducție. Nu există suficiente date în literatura de specialitate privind utilizarea antibioticelor profilactice în procedurile artroscopice.

» **Fracturi deschise.** Regimul preferat este cefazolin, cefalotin sau oxacilină, în

doze complete. Alternativele sunt vancomicina și clindamicina. În acest caz, abordarea este terapeutică și trebuie menținută timp de 5 până la 10 zile.

Unii autori sugerează adăugarea penicilinei G la schemele terapeutice care conțin cefalolină sau cefazolină pentru a îmbunătăți activitatea împotriva clostridiilor. În acest caz, metronidazolul ar fi, de asemenea, o opțiune bună.

Alți autori recomandă adăugarea de gentamicină sau utilizarea unei cefalosporine de generația a treia pentru a asigura activitatea împotriva bacteriilor Gram-negative.

### Chirurgie otorinolaringologică

Profilaxia este recomandată pentru procedurile care implică incizii care se extind în cavitatea bucală sau faringe.

Schema terapeutică recomandată este clindamicina pentru inducția anestezică, cu sau fără gentamicină. Cefazolina, pentru inducție și timp de 24 de ore, este o alternativă bună. Amoxicilină + clavulanat și ampicilină + sulbactam sunt opțiuni eficiente.

## CHIRURGIE UROLOGICĂ

Dacă urina este sterilă, nu se recomandă profilaxia. Când există o cultură de urină pozitivă, tratamentul trebuie administrat și intervenția chirurgicală trebuie efectuată numai atunci când urina este sterilă. Dacă nu este disponibilă o cultură, se poate utiliza profilaxia cu o cefalosporină de primă generație. Dacă pacientul are un cateter urinar permanent, acesta trebuie îndepărtat în prealabil și, dacă este necesar, trebuie introdus unul nou după începerea profilaxiei.

În cazul prostatectomiilor, profilaxia se poate efectua cu o singură doză, utilizând ciprofloxacină, norfloxacină sau cotrimoxazol.

### Chirurgie cap-gât

Profilaxia se poate face folosind cefazolin sau clindamicină, cu sau fără gentamicină; amoxicilină + clavulanat și ampicilină + sulbactam sunt alternative eficiente.

### Chirurgie oftalmologică

Există date limitate în literatura de specialitate privind profilaxia în chirurgia oftalmologică, dar endoftalmita poate fi o complicație gravă. Cea mai frecventă abordare este utilizarea picăturilor oftalmice antimicrobiene înainte și după intervenția chirurgicală sau a unei injecții subconjunctivale după procedură. Gentamicina, tobramicina sau neomicină-gramicidină-polimixină B, picături multiple timp de 2 până la 24 de ore sau cefazolin 100 mg subconjunctival la sfârșitul procedurii sunt cele mai recomandate scheme terapeutice.

## ALTE PROCEDURI

Profilaxia antibiotică nu este indicată în cateterismul cardiac, endoscopia gastrointestinală, herniorafia, chirurgia varicelor, majoritatea intervențiilor chirurgicale plastice și dermatologice, toracocenteză, paracenteză, repararea lacerațiilor simple, arsurile la pacienții ambulatori, extracțiile dentare sau tratamentul canalului radicular. Necesitatea profilaxiei în chirurgia mamară este controversată.

## PACIENȚI CU PROTEZE ALVEOLARĂ

Profilaxia se utilizează în proceduri de lungă durată, intervenții chirurgicale care implică o zonă infectată sau alte proceduri cu risc crescut de bacteriemie la pacienții cu risc crescut

de infecție.

## REFERINȚE


Baltimore R. Profilaxia bolilor infecțioase. În: Jenson H, Baltimore R, editori. Boli infecțioase pediatrice. Ediția a 2-a. Philadelphia: WB Saunders; 2002. Capitolul 16, pp. 225-31.

Bratzler DW, Houck PM. Profilaxia antimicrobiană în chirurgie: o declarație consultativă din partea Proiectului Național de Prevenire a Infecțiilor Chirurgicale. Clin Infect Dis 2004; 38: 1706-15.

Machado A, Comiran CC, Barros E. Antimicrobiene profilactice. În: Barros E, Bittencourt H, Caramori ML, Machado A, editori. Antimicrobiene: referință rapidă. a 3-a ed. Porto Alegre: Artmed; 2001. Capitolul 5, p. 55-72.

Ministerul Sănătății din Brazilia. Ghid clinic de tratament pentru infecția cu HIV la copii. Brasília, 2004.

Ministerul Sănătății din Brazilia. Recomandări pentru profilaxia transmiterii verticale a HIV și terapia antiretrovirală la femeile însărcinate. Brasilia, 2004.

Overturf G. Chimioprofilaxie. În: Long S, Pickering L, Prober C, editori. Principii și practică în bolile infecțioase pediatrice. Ediția a 2-a. New York: Churchill Livingstone; 2003. Capitolul 8 p. 65-73.

Grupul operativ privind endocardita infecțioasă al Societății Europene de Cardiologie. Ghiduri privind prevenirea, diagnosticul și tratamentul endocarditei infecțioase. European Heart J 2004; 25: 267-76.

Wannmacher L, Ferreira MBC, Dalia Costa F. Profilaxie antiinfecțioasă cu antimicrobiene. În: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, editori. Farmacologie clinică. a 3-a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. Capitolul 40, p. 472-84.

# Utilizarea topică a antimicrobienelor

ADÃO MACHADO

## ÎN DERMATOLOGIE /

## ANTIBACTERIENE

Antibacterianul topic ideal ar trebui să aibă următoarele proprietăți:

» activitate ridicată împotriva agenților patogeni cutanați;
» capacitate scăzută de a induce rezistență;
» absența rezistenței încrucișate cu antimicrobienele administrate sistemic;
» activitate menținută în prezența puroiului, secrețiilor și variațiilor pH-ului și oxigenării la locul infecției;
Toleranță bună;
» penetrare adecvată în pielea intactă și cruste;
» niveluri sistemice scăzute;
» ușurința administrării și aderența la tratament;
» risc mai mic de efecte adverse sistemice;
Cost scăzut;
» activitate cunoscută privind germenii locali.

Totuși, printre alternativele găsite pe piață, nu există niciun medicament cu toate aceste caracteristici. Depinde de medic să aleagă cel mai bun antibiotic disponibil pentru fiecare situație pe care dorește să o trateze.

### ACID AZELAIC

activitate *in vitro* împotriva *Propionibacterium acnes, Staphylococcus epidermidis și Staphylococcus aureus,* dar utilizarea sa este în prezent limitată la tratamentul acneei. Are potențial pentru utilizare și în alte situații, cum ar fi în tratamentul piodermitelor superficiale, dar nu există studii adecvate în acest sens.

### Acid fusidic

Disponibil pentru uz sistemic, inclusiv administrare parenterală, în unele țări europene. Activitate bună împotriva *Staphylococcus aureus* (inclusiv tulpinile rezistente la meticilină).

și *Streptococcus sp.* Pătrunde foarte bine în pielea intactă, unghiile și crustele, atingând concentrații terapeutice în dermul profund și țesutul subcutanat, fiind util pentru tratamentul impetigo-ului, piodermitei și infecțiilor profunde, cum ar fi paronichia și furunculele. De asemenea, este utilizat în tratamentul eritrasmei și al purtătorilor nazali de *Staphylococcus aureus rezistent la meticilină* . În această ultimă indicație, asocierea cu cotrimoxazol oral prezintă o eficacitate similară cu mupirocina. În tratamentul infecțiilor primare sau secundare, este echivalent sau inferior mupirocinei. Poate provoca dermatită de contact și leziuni similare cu acanthosis nigricans. Utilizarea pe scară largă selectează tulpini rezistente *de Staphylococcus* (datorate mutației cromozomiale).

## AMINOGLICOZIDE

Neomicina, unul dintre cei mai frecvent întâlniți antimicrobieni în preparatele topice, este, de asemenea, unul dintre cei mai comuni sensibilizanți. Alte aminoglicozide, cum ar fi gentamicina și tobramicina, sunt, de asemenea, frecvente. Cu toate acestea, utilizarea topică a acestui grup de medicamente ar trebui limitată din următoarele motive:

„Aminoglicozidele, fiind medicamente extrem de polare și hidrofile, nu penetrează pielea, ceea ce înseamnă că proliferarea bacteriană poate persista sub stratul de produs."

Aminoglicozidele își au activitatea mult redusă în prezența puroiului sau a metabolismului anaerob, care sunt frecvente în infecțiile cutanate;

» Acțiunea aminoglicozidelor asupra *Streptococcus sp.,* agenți patogeni cutanați foarte comuni, este aproape neglijabilă; activitatea împotriva *Staphylococcus sp.* este semnificativă doar în cazul gentamicinei și tobramicinei;

» Utilizarea topică poate selecta rezistența la acest grup de antimicrobiene;

» Aplicarea pe zone erodate poate duce la sensibilizare și toxicitate sistemică, în special atunci când este asociată cu insuficiență renală;

Dermatita alergică de contact este foarte frecventă, estimată la 6 până la 8%, putând ajunge la 30% la pacienții care au ulcere și dermatită de stază.

## BACITRACINĂ

Acest medicament are o bună activitate împotriva cocilor Gram-pozitivi, penetrează slab pielea și este asociat cu reacții de hipersensibilitate frecvente (inclusiv reacții anafilactoide), fiind unul dintre cei mai puternici sensibilizatori dintre antibioticele topice. În tratamentul impetigo-ului, s-a dovedit inferior mupirocinei și cefalexinei administrate oral. Nu este eficient în impetigo-ul bulos. Rezistența este rară.

## CLINDAMICINĂ

Utilizarea sa trebuie limitată la tratamentul topic al acneei. Clindamicina are o eficacitate similară eritromicinei în această situație și este la fel de eficientă ca tetraciclina sau minociclina administrată oral în tratamentul acneei și rozaceei. În combinație cu peroxidul de benzoil, oferă rezultate superioare celor obținute doar cu antibioticul. Colita pseudomembranoasă este rară în cazul utilizării topice. Utilizarea sa poate duce la...

din cauza colonizării prelungite cu stafilococi rezistenți la macrolide și lincosamine.

## CLIOQUINOL (I0D0CL0RIDR0XIQUINA)

Este activ împotriva bacteriilor gram-pozitive și este utilizat pentru infecțiile bacteriene superficiale. Poate provoca iritații ale pielii și poate interfera cu testele funcției tiroidiene

dependente de iod. Există puțină literatură disponibilă.

## CLORAMFENICOL

Nu există date suficiente privind eficacitatea utilizării topice a acestui antibiotic în infecțiile cutanate. Penetrarea în piele nu este bine definită. Dermatita de contact este frecventă. Apariția aplaziei măduvei osoase, deși rară, este independentă de doză și calea de administrare. Utilizarea topică poate duce la selectarea de germeni rezistenți.

## ERITROMICINĂ

La fel ca clindamicina, eritromicina este limitată la tratamentul acneei, unde reduce populația de *Propionibacterium acnes.* Este eficientă, sigură și bine tolerată. Utilizarea sa în combinație cu peroxid de benzoil crește eficacitatea și întârzie dezvoltarea rezistenței.

## METRONIDAZOL

Eficient în tratarea rozaceei, probabil datorită efectelor sale antibiotice, antioxidante și antiinflamatorii, cu rezultate similare cu doze mici de tetraciclină administrată oral. Ineficient în tratarea leziunilor inflamatorii ale acneei.

## MUPIROCINĂ

un medicament eficient în tratamentul piodermitelor superficiale cauzate de *Streptococcus sp.* și *Staphylococcus sp.* (inclusiv tulpini producătoare de beta-lactamază sau rezistente la meticilină) și în eradicarea *Staphylococcus aureus la* purtătorii nazali cronici. De asemenea, este activă împotriva unor bacterii gram-negative. Mupirocina are un spectru limitat de activitate asupra florei cutanate normale, care face parte din apărarea naturală împotriva infecțiilor. În impetigo, produce rezultate echivalente tratamentului sistemic cu eritromicină. Este cel mai eficient agent în tratamentul eczemelor, arsurilor și ulcerelor cu infecție secundară, comparativ cu alte antibiotice topice. Este foarte bine tolerată și are un potențial minim de a induce dermatită de contact. Nu are rezistență încrucișată cu alți agenți antibacterieni, dar utilizarea pe termen lung poate selecta tulpini rezistente *de Staphylococcus* . Are o penetrare slabă în pielea intactă sau cu cruste. Utilizarea pe suprafețe mari de piele deteriorată poate duce la toxicitate sistemică, cu acidoză metabolică și insuficiență renală.

## NITROFURAZONĂ

Acționează asupra diferitelor bacterii Gram-pozitive și asupra unora Gram-negative. Pătrunde slab prin pielea intactă sau prin membranele mucoase. Există puțină literatură disponibilă.

## PEROXID DE BENZOIL

Are activitate antiriostatică împotriva *Propionibacterium acnes,* fiind la fel de eficient ca clindamicina în acneea inflamatorie. Acționează prin eliberarea de oxigen în piele, oxidând proteinele bacteriene. Dermatita de contact este o apariție frecventă.

## POLIMIXINĂ B

Pe lângă datele limitate privind tolerabilitatea și eficacitatea, spectrul de acțiune al medicamentului este limitat la bacteriile aerobe gram-negative, care sunt rareori importante în infecțiile cutanate. Medicamentul pătrunde foarte puțin în piele. Reacțiile alergice sunt mai puțin frecvente. Se găsește frecvent în combinație cu bacitracină sau neomicină.

## RIFAMICINĂ

Nu trebuie utilizat topic, deoarece selectează rapid germenii rezistenți la rifampicină. În plus, utilizarea topică a rifampicinei poate provoca reacții anafilactice. Există puține studii de specialitate disponibile.

## SULFADIAZINĂ DE ARGINT

Are o activitate antibacteriană extinsă, acționând împotriva *Staphylococcus aureus și Pseudomonas aeruginosa, iar utilizarea sa este bine stabilită în profilaxia infecțiilor cauzate de arsuri. Cantități semnificative pot fi absorbite atunci când sunt aplicate pe suprafețe mari. Aplicările repetate pot provoca hiperpigmentare locală din cauza depunerii de granule de argint. Au fost descrise* tulpini rezistente de bacterii enterice gram-negative și Pseudomonas aeruginosa.

## TETRACICLINE

Evaluate și utilizate în tratamentul topic al acneei, acestea nu au câștigat niciodată o acceptare pe scară largă. Tetraciclinele selectează rapid germeni rezistenți. Există puțină literatură disponibilă.

Se concluzionează că, printre opțiunile disponibile în Brazilia, mupirocina și acidul fusidic sunt cele mai potrivite antibacteriene topice pentru tratamentul piodermitelor și al infecțiilor secundare. În situațiile în care îndepărtarea crustelor sau a unghiilor nu este posibilă, acidul fusidic poate fi opțiunea cea mai potrivită, deși încă nu există studii comparative între aceste două medicamente în această situație. Multe dintre celelalte antibacteriene topice sunt destinate utilizării restricționate în tratamentul acneei.

O practică comună și răspândită este utilizarea antibioticelor topice în dermatita cronică (dermatită atopică sau de stază) și în plăgile chirurgicale rezultate în urma unor proceduri minore, în încercarea de a reduce potențialul de infecție. Unele studii arată că antibioticele topice reduc rata de infecție; alte studii arată că utilizarea purtătorului singur este la fel de eficientă ca antibioticul, dar fără riscul de dermatită de contact alergică sau iritantă. Prin urmare, rămân îndoieli cu privire la această indicație. **ANTIFUNGICE. /**

Există numeroase antifungice topice eficiente disponibile pe piața braziliană. Agenții mai vechi, mai puțin eficienți sau prost tolerați, cum ar fi acizii undecilenic, benzoic și salicilic, au ieșit din uz; același lucru este valabil și pentru produsele pe bază de iod. Utilizarea topică este adecvată pentru majoritatea situațiilor, dar micozele scalpului și unghiilor necesită de obicei tratament sistemic; același lucru se poate spune și despre situațiile în care zona afectată a pielii este foarte extinsă.

## SISTEME IMIDAZOLICE

Acesta este cel mai utilizat grup de antifungice topice în prezent. Nu există o diferență semnificativă în ceea ce privește eficacitatea între diferitele molecule disponibile; alegerea se face practic în funcție de regimul de dozare sau de experiența personală. Spectrul este similar, acoperind dermatofiții, *Maiassezia furfur și Candida* sp. Majoritatea (ketoconazol, clotrimazol, econazol, izoconazol, miconazol și tioconazol) pot fi utilizate de două ori pe zi, în timp ce oxiconazolul poate fi utilizat o dată la 24 de ore. Durata tratamentului variază între 2 și 4 săptămâni. Pentru tratamentul topic al onicomicozei, este disponibilă o formă concentrată (28%) de tioconazol.

## AMOROLFINĂ

Agent fungistatic din clasa morfolinelor, acționează împotriva dermatofiților, *Candidei* și

*Maiasseziei* . Este disponibil sub formă de cremă, care se aplică o dată pe zi, și sub formă de ojă 5%, pentru aplicare pe unghii o dată sau de două ori pe săptămână. Eficacitatea sa în onicomicoza distală este de aproximativ 50%.

### Ciclopirox olamină
Acționează împotriva dermatofiților, *Maiassezia* și *Candida* sp. Are o bună penetrare în piele și o bună eficacitate atunci când este utilizat de două ori pe zi, timp de 2 până la 4 săptămâni. Pentru tratamentul onicomicozei este disponibilă o formulă concentrată (8%), care încorporează ciclopirox într-o bază ce îi sporește penetrarea.

### Nistatină
Deși se găsește în preparatele dermatologice, nistatina nu este eficientă în tratarea infecțiilor fungice superficiale, deoarece are o penetrare cutanată foarte limitată.

## TERBINĂ FINĂ
Alilamina este un agent antifungic cu spectru larg, disponibil pentru uz topic și sistemic. Principala sa limitare este activitatea scăzută împotriva *Candida*,* deși poate fi eficientă în infecțiile superficiale ale pielii cauzate de această ciupercă, deoarece concentrațiile mari din preparatele dermatologice depășesc rezistența relativă a acestor microorganisme.

## TOLCICLATO
Eficient împotriva dermatofiților, *Candida, Maiassezia și a ciupercilor* implicate ocazional în micoze superficiale, cum ar fi *Aspergillus, Penicillium* și *Fusarium.* Trebuie aplicat de 3 ori pe zi timp de cel puțin 2 săptămâni.

## TOLNAFTATO
Derivat din acidul tiocarbamic, activ împotriva dermatofiților și *Malassezia.* Nu are efect împotriva *Candidei.*

## ANTIVIRAL
Există puține antivirale topice disponibile pe piață, iar datele privind eficacitatea sunt în general limitate.

### Aciclovir și penciclovir
Aplicarea locală a aciclovirului are o valoare foarte limitată în tratamentul herpesului bucal: autoaplicarea timpurie reduce durata unui episod cu aproximativ o zi. Nu există studii care să demonstreze beneficii în alte afecțiuni dermatologice, cum ar fi herpesul zoster.

Penciclovirul, administrat precoce la pacienții imunocompetenți cu herpes labial, a scurtat durata episoadelor cu aproximativ 1 zi. Trebuie administrat la fiecare 2 ore (în timp ce pacientul este treaz) timp de 4 zile.

## IDOXURIDINĂ
Disponibil în Brazilia ca tratament topic pentru herpesul bucal, dar nu există dovezi ale eficacității sau eficacității sale. Nu este recomandat pentru utilizare.

## IMIQUIMOD
Imiquimod, un imunomodulator fără activitate antivirală intrinsecă, atunci când este aplicat local, declanșează o reacție la papilomavirusul uman, cu rate bune de răspuns la pacienții imunocompetenți cu veruci genitale sau perianale. Pacienții imunocompromiși pot

beneficia, dar probabilitatea unui răspuns este mai mică. De asemenea, poate fi eficient în tratarea molluscum contagiosum și este studiat în alte infecții virale ale pielii dificil de tratat. Trebuie utilizat de 3 ori pe săptămână timp de până la 16 săptămâni. Majoritatea pacienților prezintă efecte adverse precum mâncărime, eritem, senzație de arsură și descuamare. O limitare majoră este costul ridicat al tratamentului.

## ÎN OFTALMOLOGIE /

Antibioticele aplicate topic sunt utilizate pentru prevenirea și tratamentul infecțiilor oculare.

### CONJUNCTIVITĂ

Inflamația conjunctivală poate fi acută sau cronică, infecțioasă sau neinfecțioasă. Conjunctivita bacteriană acută la copii este cauzată în principal de Haemophilus influenzae, pneumococi și *Moraxella netipabile,* așadar spectrul de antimicrobiene utilizate ar trebui să includă acești agenți patogeni. La pacienții cu blefarită, *S. aureus este* cel mai frecvent germen atunci când apar episoade de conjunctivită. Picăturile oftalmice cu cloramfenicol, aminoglicozide și chinolone sunt eficiente, iar 1 până la 2 picături trebuie aplicate în fiecare ochi la fiecare 4 ore în cazurile ușoare și la fiecare 2 ore în conjunctivită mai severă, cel puțin în primele 3 până la 4 zile de tratament, intervalele putând fi distanțate ulterior. Este important de reținut că antibioticele sunt spălate rapid atunci când un copil plânge și poate fi necesară reaplicarea medicației. Pe lângă utilizarea picăturilor oftalmice cu antibiotic, măsurile de igienă sunt esențiale, inclusiv spălarea mâinilor după fiecare aplicare. Durata tratamentului este în general de 7 zile.

### Conjunctivită neonatală

Neisseria *gonorrhoeae* este cel mai agresiv agent cauzator al oftalmiei neonatale, caracterizat prin secreții purulentă bilaterale intense, edem bipalpebral sever și durere. Tratamentul trebuie inițiat imediat cu cefotaximă. Incidența acesteia a fost redusă considerabil datorită utilizării de rutină a antimicrobienelor topice profilactice.

*Chlamydia trachomatis este* în prezent cea mai frecventă cauză a conjunctivitei neonatale, deoarece profilaxia cea mai frecvent utilizată, cu nitrat de argint, nu este eficientă împotriva acestei bacterii. În acest caz, tratamentul trebuie făcut cu o macrolidă sistemică. Un diagnostic diferențial final este conjunctivita chimică cauzată de nitratul de argint (metoda Credé), deoarece acest agent chimic provoacă o dezepitelizare corneană și conjunctivală intensă la 10% dintre pacienți. Acesta este motivul pentru care metoda Credé este înlocuită de utilizarea unguentului oftalmic cu eritromicină sau tetraciclină, care, pe lângă faptul că sunt mai bine tolerate, sunt eficiente în profilaxia conjunctivitei chlamidiene.

### TRACOM

Trahomul rămâne o problemă de sănătate publică în unele regiuni ale Braziliei, în special în São Paulo, nordul și nord-estul țării. Este rar întâlnit în Rio Grande do Sul.

Trahomul este cauzat de *Chlamydia trachomatis,* care poate provoca și conjunctivită incluzivă la adulți („conjunctivită de bazin"). Tratamentul de elecție este sistemic, cu o singură doză de 20 mg/kg (maxim 1 g) de azitromicină.

### Dacriocistită

Inflamația acută a sacului lacrimal este de obicei cauzată de *Staphylococcus* sp. Dacriocistita cronică se prezintă frecvent *cu Staphylococcus sp* . și *Streptococcus*

*pneumoniae ca* agenți etiologici. Tratamentul de elecție pentru dacriocistita acută este sistemic, cu oxacilină în unele cazuri.

Boala Graves sau o cefalosporină orală de primă generație; o penicilină combinată cu un inhibitor de beta-lactamază poate fi o alternativă bună.

## HORDEOLUS

Un ursoi, sau orgeolum, este un abces statococic al glandelor Meibomian, Zeis sau Moll, caracterizat printr-o zonă înroșită și umflată în regiunea pleoapei superioare sau inferioare. Principalul simptom este durerea, în special la palpare. Compresele calde, de 3 până la 4 ori pe zi, sunt utile pentru a accelera drenajul. Antibioticele topice, la fiecare 3 ore, pot fi benefice în faza acută.

## Ulcere corneene

Examenele citologice, cultura și antibiograma sunt esențiale înainte de inițierea tratamentului specific.

Staphylococcus *aureus* și *Staphylococcus epidermidis* sunt responsabile pentru aproximativ 70% din ulcerele corneene infecțioase, urmate de *Pseudomonas aeruginosa* într-un procent mai mic. Ulcerele micotice apar în aproximativ 6% din totalul ulcerelor infecțioase, iar ciupercile filamentoase *(Fusarium solani* și *Aspergillus fumigatus)* sunt cele mai frecvente, urmate de *Candida albicans.*

Tratamentul topic este de obicei suficient și ar trebui să constea, pe lângă picăturile oftalmice cu atropină 1% la fiecare 8 ore, din următoarele medicamente, în funcție de tipul de ulcer:

**Ulcere bacteriene:**

- Picături oftalmice antibiotice la fiecare 30 de minute în primele 2 zile și la fiecare oră începând cu a treia zi. Ofloxacina (3 mg/ml) sau ciprofloxacina (3 mg/ml) oferă, în general, o acoperire antibiotică excelentă și o penetrare corneană excelentă. Din păcate, ratele de rezistență la cocii Gram-pozitivi și *Pseudomonas aeruginosa sunt* în creștere. Vancomicina (50 mg/ml) sau cefalotina (50 mg/ml) sunt alternative excelente pentru bacteriile Gram-pozitive, iar tobramicina (13 mg/ml) sau amikacina (10 mg/ml) pentru bacteriile Gram-negative. Durata tratamentului trebuie să fie de 7 până la 14 zile.

**Ulcere fungice:**

- Picături oftalmice antifungice la fiecare 30 de minute în primele 2 zile și la fiecare oră din a treia zi încolo. Natamicină 5% dacă ciuperca este filamentoasă și amfotericină B 1% dacă este vorba de drojdie. Poate apărea lipsa de răspuns la tratament.
  terapeutice, necesitând tratament sistemic sau chirurgical.

# ÎN OTORINOLARINGOLOGIE ./

## Otita medie cronică simplă în faza supurativă

Cei mai frecvent izolați agenți patogeni sunt *Staphylococcus,* coliformii și *Pseudomonas.*

Tratamentul poate implica utilizarea de picături auriculare care conțin neomicină și/sau polimixină B, aminoglicozide și ciprofloxacină sau ofloxacină.

Utilizarea topică a ciprofloxacinei sau ofloxacinei a demonstrat o eficacitate comparabilă sau superioară polimixinei B și aminoglicozidelor, pe lângă faptul că nu

produce ototoxicitate. Acest lucru poate fi explicat prin eficacitatea mai mare împotriva *S. aureus* datorită activității mai mari în prezența secrețiilor și a pH-ului scăzut.

Tratamentul sistemic poate fi necesar în unele cazuri.

### Otită externă difuză acută

Cei mai frecvent izolați agenți patogeni sunt *Pseudomonas aeruginosa* și *Staphylococcus aureus.* Pot fi implicați și ciuperci, micobacterii și germeni anaerobi.

Ofloxacina și ciprofloxacina (asociate cu corticosteroizi în cazurile cu edeme semnificative ) sunt eficiente și bine tolerate. Neomicina și/sau polimixina sunt alternative.

## REFERINȚE


Barros E, Bittencourt H, Caramori ML, Machado A. Antimicrobiene: o referință rapidă. a 3-a ed. Porto Alegre: Artmed; 2001.

Browning GG, Picozzi GL, Calder IT, Sweeney G. Studiu controlat privind tratamentul medical al otitei medii cronice active. Br Med J 1983; 287 (6398): 1024.

Favaretto AL, Ponzio, H. Micoses superficiales. În: Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani E, organizatori. Medicina ambulatorie. a 3-a ed. Porto Alegre: Artmed; 2004. Ch. 104 p. 1024-28.

Hayden FG. Medicamente antivirale (altele decât antiretroviralele). În: Mandell G, Bennett J, Dolin R, editori. Mandell, Douglas și Bennett, Principiile și practica bolilor infecțioase. Ediția a VI-a și a XII-a. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. Cap. 38 p. 514-51.

Machado ARL. Antifungice. În: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, editori. Farmacologie clinică. a 3-a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. Ch. 38 p. 431-49.

O'Donnel J, Tunkell J. Antibacteriene topice. În: Mandell G, Bennett J, Dolin R, editori. Principiile și practica bolilor infecțioase ale lui Mandell, Douglas și Bennett. Ediția a 6-a. Philadelphia: Elsevier Churchill

Livingstone; 2005. Cap. 35, p. 478-89.

Rodgers GL. Agenți antimicrobieni topici. În: Long S, Pickering L, Prober C, editori. Principii și practică în bolile infecțioase pediatrice. Ediția a 2-a. New York: Churchill Livingstone; 2003. Capitolul 308, p. 1519-27.

Tavares W. Azoli antifungici. În: Tavares W. Manual de antibiotice și agenți chimioterapeutici antiinfecțioși. Ediția a 3-a. São Paulo: Atheneu; 2002. Capitolul 32, pp. 869-86.

Tavares W. Agenți chimioterapeutici antifungici. În: Tavares W. Manual de antibiotice și agenți chimioterapeutici antiinfecțioși. Ediția a 3-a. São Paulo: Atheneu; 2002. Capitolul 43, pp. 1111-8.

# CLASIFICAREA PRINCIPALELOR BACTERII, CIUPERCI ȘI VIRUȘI

ELVINO BARROS ADÃO MACHADO

## CLASIFICAREA BACTERIILOR

### Coci Gram-pozitivi

**» Aerobe sau anaerobe facultative:**

- În ciorchini: *Staphylococcus* - Producători de coagulază: *S. aureus;* producători non-coagulaze: *S. epidermidis, S. capitis, S. sciuri, S. avertizat, S. lugdunensis, S. saprophyticus, S. haemolyticus, S. hominis, S. sacharolyticus, S. caprae, S. pasteuri, S. xylosus, S. cohnsii, S. auriculari, S. cohnsii, S. schleiferi.*
- În lanțuri: *Streptococcus - S. pneumoniae, S. pyogenes, S. agalactiae, S. equisimilis, S. anginosus, S. bovis, S. mutans, S. salivarius, S. mitis; Enterococcus - E. faecalis, E. faecium, E. gallinarum, E. durans, E. casseliflavus; E. malodoratus, E. hirae, E. mundtii, E. raffinosus, E. solitari us, E. pseudoavium; Leuconostoc spp.*

**» Anaerobi:**

- Aglomerate Em: *Peptococcus* sp.
- În lanțuri: *Peptostreptococcus sp.*

### Coci Gram-negativi

**» Plante aerobe:** genurile *Neisseria, Moraxella, Oligella.*

**» Anaerobe:** *Veillonella* sp.

### bacili Gram-negativi

**» Aerobe sau anaerobe facultative:**

- Modici: *Haemophilus influenzae, Actinobacillus, Capnocytophaga, Eikenella, Cardiobacterium, Chromobacterium, Streptobacillus.*
- Fermentatori de glucoză: familii de Enterobacteriaceae *(Escherichia coli;* genurile *Klebsiella, Citrobacter Edwardsiella, Enterobacter, Hafnia, Pantoea, Plesiomonas, Proteus, Morganella, Providencia, Serratia, Salmonella)*

*nella, Shigella, Yersinia),* Vibrionaceae *(Vibrio cholerae* și altele), Aeromonadaceae.

- Molecule de glucoză nefermentante: genurile *Acini neto bade r, Burkholderia, Pseudomonas, Stenotrophomonas, Ralstonia, Comamonas, Brevundimonas, Acidovorax, Achromo bade r, Genele alcaline , Agrobacterium, Ochrobactrum, Sphingomonas, Sphingobacterium, Shewanella, Roseomonas, Chryseobacterium, bacterie Flavo.*
- Altele: genul *Legionella.*
- Bacili curbați: genurile *Campylobacter, Helicobacter, Arcobacter.*
- Anaerobi: genurile *Bacteroides, Porphyromonas, Prevotella, Fusobac terium.*

### bacili Gram-pozitivi

**» Aerobe sau anaerobe facultative:**

- Formatori de spori: genul *Bacillus.*
- Neformatoare de spori: genurile *Arcanobacterium, Corynebacterium, Listeria, Nocardia, Rhodococcus, Erysipelothrix.*

**Anaerobi:**

- Organisme formatoare de spori: genul *Clostridium.*
- Nesporulante: *genurile Actinomyces, Bifidobacterium, Eubacterium, Lactobacillus, Mobiluncus, Propionebacterium.*

### Spirochete

**» Aerobe:** genul *Leptospira.*

- Microaerofil: genul *Borrelia.*

**» Anaerobi:** genul *Treponema.*

### Coccobacili Gram-negativi

Gene *Brucella, Francisella, Pasteu relia, Bord della, Kingella.*

### Bacterii intracelulare obligatorii

*Chlamydia, Chlamydophila, Coxiella, Ehrlichia, Mycoplasma, O rientia, Rickettsia, Ureaplasma.*

## CLASIFICAREA PRINCIPALELOR CIUPERCI

Tabelul 6.1 nu include *Pneumocystis,* a cărui clasificare taxonomică nu a fost încă stabilită.

## CLASIFICAREA VIRUSURILOR

Familie: Picornaviridae

- Gen: *Enterovirus*

  Specii: Poliovirus, Coxsackie A și B, Echovirus, Enterovirus 68 până la 71
- Gen: *Hepatovirus*

  Specie: Virusul hepatitei A

**Tabela 6.1** CLASIFICAREA PRINCIPALELOR CIUPERCI

| Subdiviziune | Clasă | Comanda | Familie | Gen |
|---|---|---|---|---|
| *Masligomycolina* | *Crytidiomyceíes*<br>*Hiphochytridiomyce tes*<br>*Oomycetes* | *Peronosporale* | | *Pytium* |
| *Zygomycoline* | *Zigomicete* | *Entomophtorales* | Entom ophtoraceae | *Basidiobolus*<br>*Conidiobolus* |
| | | *Mucorale* | Mucoraceae | *Absidia*<br>*Mu cor R hico pus* |
| | | | Syncephalastraceae<br>Saksenaceae | |
| *Trichomyceies* | | | | |
| *Ascomycotina* | *Hemiascomyce tes* | *Endomicetale* | Endomycetaceae<br>Saccharom ycetaceae | *Endomyces Picchia*<br>*Saccharomyces* |
| | *Loculoascomicete* | *Myrianglales* | Saccardinulaceae | *Piedraia* |
| *Basidimicoiina* | *Teliomyctes* | *Ustilaginale* | Filobasidiaceae | *Filobasidiella* |
| *Deuieromycoiina* | *Blastomycetes* | | Criptococcacee | *Candida*<br>*Cryptococcus*<br>*Malassezia*<br>*Trichosporum* |
| | *Hifomicete* | *Moniliale* | Moniliaceae | *Aspergillus,*<br>*Penicillium,*<br>*Blastomyces,*<br>*Paracoccidioides,*<br>*Histoplasma,*<br>*Sporothrix,*<br>*Macrosporum,*<br>*Tricophyton,*<br>*Epidermophyton,* |
| | | | *Dematiaceae* | *Cladosporium*<br>*Curvularia*<br>*Exophiala* |
| | | | *Fonsecaea Wangiella Phialophora*<br>*Aiternaria* Rhinocladiella<br>Tuberculariaceae | |

- Gen: *Rinovirus* Specie: Rinovirus

Familie: Caliciviridae

- Gen: *Calicivirus*
  Specii: Virusul hepatitei E și Norovirus (fostul Norwalk)

Familie: Reoviridae
- Gen: *Orthoreovirus*
  Specie: Orthoreovirus
- Gen: *Co Itivi rus*
  Specie: Virusul febrei Colorado
- Gen: *Orbivi rus*
  Specie: Orbivirus
- Gen: *Rotavirus*
  Specie: Rotavirus

Familie: Togaviridae
- Gen: *Alfavirus*
  Specii: Diverse virusuri care provoacă encefalită, transmise de țânțari.
- Gen: *Ru bivi rus*
  Specie: Virusul rubeolei

Familie: Flaviviridae
- Gen: *Flavivirus*
  Specii: Febră galbenă, febră dengue și diverse alte cauze de febre hemoragice și encefalită.
- Gen: *Hepacivirus*
  Specie: Virusul hepatitei C

Familie: Orthomyxoviridae
- Gen: *Virusul gripal*
  Specii: Gripa A, B și C

Familie: Paramyxoviridae
- Gen: *Paramyxovirus*
  Specie: Virusul paragripal
- Gen: *Rubulavirus*
  Specie: Virusul oreionului
- Gen: *Morbillivirus*
  Specie: Virusul rujeolei
- Gen: *Pneumovirus*
  Specie: Virus sincițial respirator

Familie: Rhabdoviridae
- Gen: *Lyssavirus*
  Specie: Virusul rabiei

Familie: Filoviridae
- Gen: *Filovirus*
  Specii: Ebola și Marburg

Familie: Coronaviridae
- Gen: *Coronavirus*
  Specie: Coronavirus

Familie: *Bunyaviridae*
- Gen: *Bunyavirus*
  Specii: virusul encefalitei californiene, virusul La Crosse și altele.
- Gen: *Hantavirus*
  Specie: Hantavirus

Familie: Retroviridae
- Gen: HTLV
  Specii: HTLV 1 și 2
- Gen: *Lentivirus*
  Specie: HIV

Familie: Arenaviridae
- Gen: *Arenavirus*
  Specii: Febra Lassa și diverse febre hemoragice

Familie: Papovaviridae
- Gen: *Papilomavirus*
  Specie: Virusul papiloma uman
- Gen: *Poliomavirus*
  Specii: virusuri JC și BK

Familie: Parvoviridae
- Gen: *Ery trovi rus*
  Specie: Parvovirus uman

Familie: Adenoviridae
- Gen: *Mastadenovirus*
  Specie: Adenovirus

Familie: Hepadnaviridae
- Gen: *Hepadnavirus*
  Specie: Virusul hepatitei B

Familie: Herpesviridae
- Gen: *Simplexvirus*
  Specie: Virusul herpes simplex tipurile 1 și 2
- Gen: *Varicelovirus*
  Specie: Varicelă-zoster
- Gen: *Roseolovirus*
  Specie: Herpesvirus uman 6 și 7
- Gen: *Citomegalovirus*
  Specie: Citomegalovirus
- Gen: *Limfocriptovirus*
  Specie: Epstein-Barr

Familie: Poxviridae
- Gen: *Orthopoxvirus*
  Specii: Vaccinia, Variolă

# REZISTENȚĂ BACTERIANĂ

ADÍO MACHADO ELVINO BARROS

Utilizarea antimicrobienelor se numără printre singurele intervenții clinice potențial curative disponibile în medicina de astăzi. Milioane de oameni au beneficiat și continuă să beneficieze de aceste medicamente și nu ar fi o exagerare să spunem că istoria medicinei poate fi împărțită în perioada de dinainte și de după apariția antimicrobienelor. Spre deosebire de alte domenii ale terapeuticii, utilizarea acestor medicamente este complicată de faptul că principalele lor ținte, microorganismele, sunt în continuă evoluție și prezintă *o rezistență progresivă la toate* medicamentele disponibile comercial.

În mediul spitalicesc, unde utilizarea antimicrobienelor este deosebit de intensă și unde mulți pacienți au o funcție a sistemului imunitar redusă, riscul de rezistență este ridicat, aducând cu sine riscuri semnificative de morbiditate și mortalitate. În plus, aceste medicamente sunt *scumpe,* reprezentând o parte semnificativă din bugetele spitalicești, în special în spitalele cu complexitate ridicată.

## REZISTENȚĂ BACTERIANĂ

Capacitatea *de adaptare microbiană* la medii ostile, din punct de vedere al clasei, este mult superioară celei a organismelor mai complexe: numărul mare de microorganisme, asociat cu o rată semnificativă de *mutații genetice și* o viteză enormă *de replicare,* permite ca, într-un mediu ostil, prezența unui factor pozitiv pentru supraviețuire să fie transmisă unei fracțiuni din ce în ce mai mari a populației. Mai mult, bacteriile au capacitatea *de a transmite gene între diferite specii prin* structuri precum plasmidele și transpozonii: modificări genetice avantajoase, cum ar fi dobândirea rezistenței antimicrobiene la bacteriile din spitale, pot fi rapid diseminate, perpetuate și îmbunătățite într-o perioadă relativ scurtă de timp.

În timp, diverse mecanisme de rezistență se acumulează și sunt frecvent transmise ca adevărate „pachete” de gene. Un exemplu este pneumococul, a cărui sensibilitate redusă la penicilină este aproape întotdeauna însoțită de rezistență la mai multe medicamente din clase diferite, cum ar fi macrolidele și tetraciclinele.

## CONCEPTUL DE REZISTENȚĂ

Un microorganism este considerat rezistent la un antimicrobian atunci când germenul este capabil să se reproducă în prezența concentrațiilor pe care medicamentul le atinge în sânge. Astfel, conceptul este dependent de doză și *relativ:* concentrațiile de antimicrobiene din fluidele și țesuturile corpului pot fi foarte diferite de cele din sânge. De exemplu, un germen rezistent în fluxul sanguin poate fi sensibil în urină, din cauza concentrațiilor mari de antibiotic excretat pe cale urinară. Opusul se poate întâmpla și dacă antimicrobianul nu pătrunde bine în locul infecției.

Când un antibiotic inhibă creșterea unui microorganism, dar nu reușește să fie bactericid, în ciuda atingerii concentrațiilor la care are loc de obicei moartea bacteriană, se spune că germenul este *tolerant la* antimicrobian. Vedeți mai jos relația dintre toleranță și concentrația de antibiotic.

## CUANTIFICAREA REZISTENȚEI

Se face prin *determinarea concentrației minime inhibitorii* (CMI) și a *concentrației minime bactericide* (CMB):

» Concentrația minimă inhibitorie (CMI) este cea mai mică concentrație a unui antimicrobian capabil să inhibe creșterea unui microorganism. Aceasta poate varia între tulpinile aceloraşi bacterii. De exemplu, stafilococii sensibili la vancomicină pot avea CMI cuprinse între 0,5 și 4 micrograme/ml. Cu cât CMI este mai mare și cu cât este mai aproape de limita superioară a sensibilității, cu atât este mai mare riscul de eșec al tratamentului, mai ales dacă antibioticul pătrunde slab la locul infecției.

- **CMI 50 și CMI 90.** Atunci când se lucrează cu mai multe tulpini (de exemplu, toate izolatele *de S. aureus* dintr-o anumită instituție pe parcursul unui an), CMI 50 reprezintă concentrația unui anumit antimicrobian necesară pentru a inhiba 50% din tulpini, iar CMI 90, concentrația inhibitorie pentru 90% din izolate. Acestea servesc la ghidarea terapiei empirice.
  - infecții *ușoare până la moderate ,* se poate alege un antibiotic cu o concentrație minimă *inhibitorie (MIC50)* scăzută ;
  - În *infecțiile severe, MIC90* poate fi mai sigur.

  De exemplu: două antibiotice au valori CMI50 echivalente, dar unul dintre ele are o CMI90 peste concentrațiile realizabile terapeutic, iar celălalt are o CMI90 în intervalul sensibil. Alegerea empirică într-o infecție severă, fără un germen izolat, ar trebui să fie cea de-a doua variantă.

**„CMB** este cea mai mică concentrație a unui antimicrobian capabil să distrugă o cultură bacteriană. Dificil și laborios de determinat, este în general utilizată doar în cercetare. Când CMB este de 32 de ori sau mai mare decât concentrația minimă inhibitorie (CMI), se spune că bacteria este tolerantă la antibiotice."

## MECANISME DE REZISTENȚĂ

Au fost descrise mai multe mecanisme de rezistență, dar acestea reprezintă probabil doar *o mică parte* din cele existente în natură. O posibilă clasificare a acestor mecanisme le-ar împărți în șapte grupe:

1. **Inactivarea antimicrobianului:** germenul produce *enzime capabile* să atace molecula antimicrobiană, făcând-o inactivă. Exemplele includ beta- lactamaze și enzime care inactivează aminoglicozidele.
2. **Modificarea țintei:** molecula sau structura în care acționează antimicrobianul este modificată, împiedicând medicamentul să funcționeze. Acesta este un

mecanism destul de comun, fiind, de exemplu, responsabil pentru *rezistența stafilococilor la oxacilină,* a enterococilor la aminoglicozide și glicopeptide și a diferitelor bacterii la macrolide, lincosamide, chinolone și tetracicline. Acesta este și mecanismul de rezistență a pneumococilor la peniciline.

3. **Permeabilitate redusă a peretelui celular:** Acesta este un mecanism important de rezistență, responsabil, de exemplu, pentru sensibilitatea naturală scăzută a *Pseudomonas aeruginosa la* diverse antibiotice și, probabil, contribuind la sensibilitatea redusă a unor bacterii *de S. aureus la* vancomicină.
4. **Eflux antimicrobian: Unele microorganisme au dezvoltat** sisteme *de transport activ* pentru antimicrobiene *,* împiedicând medicamentul să ajungă la locul său de acțiune. Acest lucru se întâmplă în cazul beta-lactamelor, chinolonelor, tetraciclinelor, macrolidelor și aminoglicozidelor. Majoritatea acestor pompe sunt *multifuncționale,* capabile să elimine mai multe clase de antimicrobiene.
5. **Captarea sau sechestrarea antimicrobiană:** microorganismul produce substanțe care se leagă de antimicrobian, fără a-l inactiva, dar împiedicându-l să ajungă la locul de acțiune. Acesta poate fi, de asemenea, unul dintre mecanismele legate de sensibilitatea redusă a unor *tulpini de S. aureus la* vancomicină.
6. **Noi căi metabolice:** prin acest mecanism, bacteriile nu mai depind de calea metabolică vizată de antibiotic. Acesta este mecanismul de rezistență al multor microorganisme la combinația sulfametoxazol-trimetoprim.
7. **Formarea biofilmului:** deși nu este considerată un mecanism clasic de rezistență, formarea agregatelor bacteriene protejate de biofilme este un mecanism de apărare extrem de eficient, deoarece izolează microorganismele atât de apărarea organică, cât și de agenții antimicrobieni.

Este important să ne amintim că, având în vedere suficient timp și intensitate de utilizare, va apărea rezistență la orice medicament. Această rezistență va apărea probabil în tulpinile de germeni care deja poartă mecanisme de rezistență la alte antimicrobiene. De exemplu, rezistența gonococică la tetracicline a apărut pentru prima dată în tulpinile deja rezistente la penicilină, iar rezistența gonococică la chinolone a apărut pentru prima dată în tulpinile care prezintă rezistență atât la peniciline, cât și la tetracicline. Există câteva excepții notabile, cum ar fi apariția rezistenței la oxacilină în tulpinile *de S. aureus* descrise în SUA, în care germenii au rămas sensibili la alte clase de antibiotice.

Recenta descriere a primelor tulpini clinice de *S. aureus cu* rezistență completă la vancomicină a generat speculații despre apariția așa-numitului „germen definitiv", o bacterie prevalentă, patogenă și agresivă, rezistentă la toate medicamentele disponibile. Aceasta ar fi o lovitură de neconceput (și intolerabilă), făcută și mai dificil de suportat de componenta evident iresponsabilă pe care o poartă.

Dezvoltarea produselor fitosanitare își are rădăcinile în geneza bolii. Noile medicamente active împotriva bacteriilor gram-pozitive, cum ar fi linezolid și daptomicină, au atenuat această îngrijorare, dar nu același lucru se poate spune despre bacteriile gram-negative multirezistente: nu există perspective de progrese semnificative împotriva bacteriilor gram-negative în următorii 10 ani.

Utilizarea antimicrobienelor provoacă rezistență microbiană în spitale.

Deși are sens din punct de vedere biologic și este posibil să se demonstreze *in vitro* că utilizarea antimicrobienelor accelerează și îmbunătățește rezistența la aceste medicamente, demonstrarea unei relații cauză-efect în afara laboratorului este destul de dificilă. Cu toate acestea, există mai multe *studii epidemiologice care* asociază utilizarea antimicrobienelor cu dezvoltarea progresivă a rezistenței în rândul microorganismelor și,

de asemenea, cu apariția *focarelor și stabilirea unor* niveluri *endemice ridicate* de germeni multirezistenți la medicamente.

» **Cefalosporine.** Mai multe studii au implicat utilizarea intensivă a cefalosporinelor, în special a cefalosporinelor de a treia generație, în dezvoltarea rezistenței la *beta-lactamaze cu spectru extins (BLSE)* la *Klebsiella* și *E. coli, beta-lactamaze cromozomiale* la *Enterobacter* sp., *beta-lactamaze extracelulare* la stafilococi și prin *mecanisme multiple* la *Pseudomonas aeruginosa. Acinetobacter sp.* și *Stenotrophomonas maltophilia.* În plus, aceste medicamente sunt asociate cu apariția *enterococilor rezistenți la glicopeptide* .
Acest lucru se datorează probabil inhibării microorganismelor concurente, ceea ce permite creșterea excesivă a populațiilor de enterococi, care sunt intrinsec rezistenți la toate cefalosporinele. Reprezentantul cel mai frecvent asociat al acestui grup cu dezvoltarea rezistenței este *ceftazidima.* Secreția de cefalosporine în transpirație, la concentrații subinhibitorii, poate ajuta la explicarea impactului acestor medicamente asupra rezistenței bacteriene. În ceea ce privește capacitatea de a induce producția de beta-lactamază, există diferențe semnificative între cefalosporine: *cefoxitina este* considerată *un inductor puternic;* cefalosporinele de generația a treia, inductori moderați; iar cefalosporinele de generația a patra, inductori slabi. Este demn de remarcat faptul că, încă din 1976, cefalosporinele s-au dovedit a fi grupul de antibiotice cu *cel mai slab model de prescriere* în 19 spitale americane.

» **Alte beta-lactameze.** Toate beta-lactamezele, inclusiv inhibitorii beta-lactamazelor în sine, sunt capabile să inducă producția de beta-lactamaze cromozomiale; cu toate acestea, unii sunt inductori mai puternici, cum ar fi cefoxitina și carbapenemele; printre carbapeneme, meropenemul a demonstrat o capacitate mai mare decât imipenemul de a induce rezistență la sine și la alte beta-lactameze *in vitro,* ceea ce ar trebui studiat epidemiologic. Aztreonamul a fost asociat într-un studiu cu un risc de colonizare de către bacterii producătoare de beta-lactamaze cu spectru extins, dar această constatare nu a fost reprodusă în alte studii. În ceea ce privește inhibitorii beta-lactamazelor, clavulanatul este un inductor mai mare decât sulbactamul și tazobactamul, până la punctul în care, prin inducerea producției de beta-lactamaze la *Pseudomonas,* acesta antagonizează activitatea ticarcilinei.

**Fluorochinolonele.** Acesta este unul dintre grupele de antimicrobiene cu cea mai mare creștere în utilizare (și abuz) în ultimii ani. Utilizarea lor a fost asociată cu creșterea rezistenței în rândul bacteriilor Gram-pozitive și Gram-negative dobândite în spital, dar riscurile sunt cel mai clar percepute în utilizarea profilactică a acestor medicamente: în doar 5 ani, incidența bacteriemiei cauzate de bacterii Gram-negative rezistente la chinolone a crescut de 9 ori într-un centru european de oncologie și hematologie care a adoptat utilizarea profilactică a fluorochinolonelor la pacienții cu neutropenie profundă. Utilizarea norfloxacinei pentru profilaxia peritonitei bacteriene spontane la pacienții cirotici cu ascită a fost rapid asociată cu colonizarea de către germeni rezistenți și, mai recent, s-a demonstrat că este legată de apariția *infecțiilor grave cauzate de bacterii Gram-pozitive multirezistente,* în special S. *aureus.* Observația că chinolonele pot provoca o sensibilitate scăzută sau *o rezistență* de grad scăzut la *antimicrobienele din alte grupuri,* cum ar fi aminoglicozidele, cefalosporinele și carbapenemele, prezintă o imagine foarte îngrijorătoare; unul dintre mecanismele posibile la *Pseudomonas aeruginosa* este selecția mutanților purtători de pompe de eflux capabile să expulzeze

antimicrobienele din citoplasmă. La fel ca cefalosporinele, ciprofloxacina este excretată în concentrații scăzute prin transpirație, fiind capabilă să selecteze germeni rezistenți, așa cum s-a demonstrat pentru S. *epidermidis:* după 10 zile de utilizare, toți voluntarii testați au fost colonizați de germeni rezistenți la nivelul axilelor și nărilor și au rămas colonizați timp de o medie de 37 (axile) până la 39 de zile (nări).

**Glicopeptide.** Utilizarea pe scară largă a glicopeptidelor, în special a vancomicinei, a făcut obiectul unei atenții și preocupări deosebite, deoarece, până de curând, aceste antimicrobiene erau singurele medicamente uniform active împotriva cocilor Gram-pozitivi rezistenți la tratamentele de primă linie. Primii germeni importanți din punct de vedere epidemiologic care au demonstrat rezistență la vancomicină au fost enterococii, în principal *E. faecium.* Rezistența a crescut progresiv și a atins cifre îngrijorătoare în spitalele din mai multe țări, inclusiv Brazilia. Ulterior, au fost descrise infecții cu *stafilococi coagulazo-negativi cu* rezistență sau sensibilitate redusă la glicopeptide. Cu toate acestea, cea mai mare îngrijorare a apărut atunci când au fost identificate primele cazuri clinice de infecție cu S. *aureus cu* rezistență completă la glicopeptide și, de asemenea, de pneumococi toleranți la vancomicină. Cea mai mare parte a literaturii pe această temă atribuie un rol semnificativ în geneza acestor rezistențe utilizării pe scară largă și intense a glicopeptidelor, deși există controverse cu privire la intensitatea asocierii dintre utilizarea vancomicinei și rezistența la enterococi. Utilizarea glicopeptidei avoparcină ca promotor de creștere la animale, în special la găini, ar fi putut influența, de asemenea, apariția rezistenței la om.

» **Aminoglicozide.** Această clasă este destul de veche și a rămas destul de utilă, cu rate bune de sensibilitate. Acest lucru se datorează a doi factori principali: - capacitate intrinsecă scăzută de a induce rezistență;

- Reducerea utilizării lor și înlocuirea lor cu beta-lactamice din cauza creșterii numărului de pacienți cu risc de nefrotoxicitate.

În general, aminoglicozidele ar trebui utilizate mai des, deoarece nu induc rezistență încrucișată la alte antimicrobiene, iar nefrotoxicitatea lor poate fi redusă prin administrare unică pe zi.

## Bacterii dependente de antimicrobiene

Un fenomen și mai impresionant și mai înfricoșător decât rezistența bacteriană este apariția bacteriilor cu *metabolism dependent de antimicrobiene:* germenul crește doar în prezența medicamentului care ar trebui să-l distrugă. Newton Neves da Silva, un pionier în domeniul controlului infecțiilor și creatorul primei Comisii de Control al Inspecției Spitale (CCIH) din Brazilia, a descris acest fenomen încă din anii 1950. În textul său, care abordează rezistența bacteriană și utilizarea adecvată a antimicrobienelor, el relatează că dependența a fost descoperită prin studiul tulpinilor meningococice care, în laborator, se dezvoltau doar în prezența streptomicinei. Când erau injectate în animale de laborator, moartea survenia doar la șobolanii care primeau acest antibiotic. Ulterior, descrie autorul, fenomenul a fost descris și la *E. coli, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus* și *Proteus.* Recent, dependența a câștigat din nou importanță odată cu identificarea multor tulpini de enterococi dependente de *vancomicină* și a unei tulpini de stafilococi coagulazo-negativi dependentă de *beta-lactamice.* În mod surprinzător, dependența de *glicopeptida LY333328 (oritavancină) a fost deja descrisă pentru o tulpină de E. faecalis* , un

medicament care *nu este încă* disponibil comercial și caracterizat printr-o activitate antienterococică mai mare decât glicopeptidele disponibile în prezent.

Trebuie menționat că dependența bacteriană a apărut, în toate cazurile, numai după episoade prelungite și/sau repetate de utilizare antimicrobiană.

- **Alte microorganisme.** Deși literatura de specialitate se concentrează în principal pe bacterii, există și o problemă tot mai mare a rezistenței fungice la medicamentele disponibile. Din punct de vedere epidemiologic, cea mai mare preocupare este legată de dezvoltarea progresivă a rezistenței la imidazoli, în principal la speciile *de Candida* rezistente la fluconazol.
- **Calitatea dovezilor.** În ceea ce privește interpretarea datelor din diverse studii, un avertisment: este esențial să înțelegem că epidemiologia rezistenței bacteriene este un subiect complex și încă puțin înțeles. Modelul de utilizare a antimicrobienelor variază foarte mult între spitale și între clinicile care alcătuiesc o instituție spitalicească; relațiile dintre anumite antimicrobiene și rezistența unei anumite bacterii pot fi pozitive într-o situație și negative în altele. În plus, majoritatea studiilor care examinează relația dintre utilizarea antimicrobienelor și dezvoltarea rezistenței bacteriene prezintă probleme metodologice semnificative, care reduc impactul dovezilor.

## COSTURI

În toate spitalele, și în special în cele cu complexitate ridicată, antimicrobienele se numără printre cele mai scumpe articole. Acest lucru se datorează utilizării pe scară largă și costului ridicat al antimicrobienelor, în special al celor mai noi. Deoarece aceste medicamente mai noi sunt cele mai promovate de industria farmaceutică și aproape întotdeauna oferă caracteristici atractive, cum ar fi un spectru de acțiune mai larg sau o toxicitate mai mică, utilizarea lor este frecvent excesivă, având un impact financiar semnificativ. Într-o epocă în care resursele sunt din ce în ce mai limitate, iar medicamentele din ce în ce mai scumpe, este crucial ca toți profesioniștii din domeniul sănătății să se implice într-o campanie de rentabilitate. Astfel, promovarea înlocuirii antimicrobienelor cu alternative mai puțin costisitoare, de eficacitate egală, poate fi văzută ca o contribuție semnificativă a echipelor de Management Clinic și al Informațiilor Clinice (CCIM) la supraviețuirea instituțiilor medicale. Este important de subliniat faptul că analiza cost-eficacitate este o problemă complexă, care implică mult mai mult decât simplul cost de achiziție a unui produs: aceasta implică cheltuieli pentru transport, depozitare, administrare (echipament, ace, diluanți, timp de îngrijire medicală), numărul de doze, calea de administrare, posibilitatea tranziției parenteral-orale timpurii, toxicitatea, necesitatea monitorizării și, foarte important, eficacitatea clinică și impactul asupra rezistenței bacteriene. Astfel, un medicament cu un cost de achiziție ridicat poate fi mai rentabil decât un altul care pare mai ieftin.

## Prescrierea de antimicrobiene pentru a reduce la minimum rezistența.

Potrivit lui Burke, „utilizarea greșită a unui agent antimicrobian poate fi considerată o eroare de medicație, iar rezistența este un tip special de efect advers al medicamentului, cu consecințe frecvent complicate de transmiterea agenților patogeni rezistenți la alți pacienți. Se poate spune că aceste tipuri de erori de medicație reprezintă cea mai mare provocare cu care se confruntă epidemiologia în domeniul sănătății.”

Pași de urmat pentru a reduce la minimum dezvoltarea rezistenței:

» Excludeți cauzele non-infecțioase.

Dacă este infecțioasă, se stabilește dacă este tratabilă cu antimicrobiene.

» Determinați localizarea infecției.

Colectați culturi ÎNAINTE de începerea tratamentului și trimiteți rapid probele la laborator: unele bacterii, cum ar fi pneumococii, meningococii și Haemophilus influenzae, încep să se autolizeze la câteva minute după recoltare. Nu uitați testarea directă pentru microorganisme.

» Alegeți antibiotice care sunt mai puțin susceptibile de a induce rezistență: reduceți utilizarea cefalosporinelor, chinolonelor și carbapenemelor.

» În utilizarea empirică, utilizați datele privind prevalența și susceptibilitatea germenilor obținute de la Comitetul pentru Controlul Infecțiilor.

» Utilizați doza corectă: *doza maximă* în infecții severe și meningită, precum și când germenul prezintă intrinsec concentrații minime inhibitorii (CMI) ridicate ( de exemplu *, Pseudomonas aeruginosa ).*

Interval corect de administrare:

- Împotriva *bacteriilor Gram-negative,* activitatea beta-lactamelor depinde de *timpul în* care concentrația antibioticului rămâne peste concentrația minimă inhibitorie (CMI) (T>CMI). Cu excepția carbapenemelor, care prezintă un efect post-antibiotic semnificativ, creșterea bacteriană repornește imediat ce concentrația scade sub CMI. Prin urmare, abordarea ideală este fracționarea dozei zilnice totale pentru a utiliza *intervale scurte sau* chiar perfuzie continuă. De exemplu, în cazul unei pneumonii cauzate de *P. aeruginosa* sensibilă doar la ceftazidimă, în loc să se utilizeze 2 g la fiecare 8 ore, se utilizează 1 g la fiecare 4 ore sau, după o doză de încărcare de 2 g, se administrează doza zilnică totală sub formă de perfuzie continuă.
- Aminoglicozidele *au* activitate bactericidă dependentă de concentrație *:* cu cât concentrația atinsă este mai mare, cu atât moartea bacteriană este mai mare. Pe de altă parte, toxicitatea lor renală este dependentă de timp. Astfel, administrarea dozei zilnice totale într-o *singură priză* crește activitatea antibacteriană și reduce riscul de nefrotoxicitate.
- Excepții: pacienții vârstnici (> 65 ani) și pacienții cu farmacocinetică alterată.

(amputați, acumulari mari de lichide).

- Vancomicină: activitatea vancomicinei pare să depindă atât de *timp* , cât și *de concentrație.* Există mai multe raportări de infecții stafilococice oxaloafere care nu au răspuns la vancomicina administrată în mod controlat.

intermitent și a răspuns la utilizarea acestui medicament prin *perfuzie continuă.*

» Durata corectă a tratamentului: În majoritatea infecțiilor, durata corectă a tratamentului nu a fost determinată, dar se știe că majoritatea infecțiilor pot fi tratate cu antimicrobiene timp de până la 10 zile. Excepții notabile sunt bacteriemiile statococice (duratele mai mici de 14 zile prezintă un risc mai mare de eșec sau recurență), abcesele cerebrale, meningita gram-negativă și osteomielita.

» Ajustați tratamentul în funcție de antibiogramă: ori de câte ori este posibil, restrângeți spectrul și/sau treceți la antimicrobiene care sunt mai puțin susceptibile de a induce rezistență.

# REFERINȚE


Aparicio JR, Such J, Gutiérrez A, Pérez-Mateo M, Plaza J, Arroyo A. Apariția tulpinilor de *Escherichia coli rezistente la chinolone* în fecalele pacienților cu ciroză supuși decontaminării intestinale selective. Med Clin (Bare) 1999; 113:241-5.

Black AS, Cohen J. Rezistență multiplă la B-lactamice la *Enterobacter cloacae* după monoterapia cu ceftazidimă. Lancet 1985; 2: 331-2.

Blazquez J, Morosini MI, Negri MC, Baquero F. Selecția variantelor de beta-lactamază TEM cu spectru extins, prezente în mod natural, prin fluctuația presiunii beta-lactamice. Antimicrobial Agents Chemother 2000; 44:2182-4.
Burke JR Rezistența la antibiotice - strângerea balonului? JAMA 1998; 280: 1270-1.

Campillo B, Dupeyron C, Richardet JR, Mangeney N, Leluan G. Epidemiologia infecțiilor severe nosocomiale la pacienții cu ciroză hepatică: efectul administrării pe termen lung a norfloxacinei. Clin Infect Dis 1998; 26: 1066-70.

Carmeli Y, Samore MH. Compararea tratamentului cu imipenem vs. ceftazidimă ca factor predispozant pentru achiziționarea nosocomială a *Stenotrophomonas maltophilia:* un studiu de cohortă istoric. Clin Infect Dis 1997; 24: 1131-4.

Carmeli Y, Samore MH, Huskins C. Asocierea dintre tratamentul antecedent cu vancomicină și enterococii rezistenți la vancomicină dobândiți în spital: o meta-analiză. Arch Intern Med 1999; 159: 2461 8.

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. *Staphylococcus aureus* rezistent la vancomicină. MMWR 2002; 51:565 7.

*Staphylococcus aureus* rezistent la vancomicină . MMWR 2002; 51: 902.

Chan WC, Li RC, Ling JM, Cheng AF, Schentag JJ. Rate și profiluri de rezistență semnificativ diferite prezentate de șapte beta-lactamice utilizate în mod obișnuit și mai noi asupra selecției variantelor rezistente de *Enterobacter cloacae.* J Antimicr Chemother 1999; 43: 55-60.

Craig WA, Uman SJ, Shaw WR, Ramgopal V, Eagan LL, Leopold T. Utilizarea medicamentelor antimicrobiene în spitale. Sondaj în 19 spitale și rezultatele programului de control antimicrobian. Ann Intern Med 1978; 89:793-5.

*Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină și utilizarea antimicrobiană în spitalele belgiene. Infect Control Hosp Epidemiol 1999; 20: 31-6.

Dupeyron C, Mangeney N, Sedrati L, Campillo B, Fouet R, Leluan G. Apariția rapidă a rezistenței la chinolone la pacienții cu ciroză tratați cu norfloxacină pentru a preveni peritonita bacteriană spontană. Antimicr Agents Chemother 1994; 38: 340-4.

*Enterococcus faecalis* dependent de vancomicină . Lancet 1996; 328: 1581-2.

Fraimow HS, Jungkind DL, Lander DW, Delso DR, Dean JL. Infecție a tractului urinar cu un izolat *de Enterococcus faecalis* care necesită vancomicină pentru creștere. Ann Intern Med 1994; 121: 22-6.

Fung-Tome J, Kolek B, Bonner DP. Rezistență scăzută indusă de ciprofloxacină la antibiotice fără legătură structurală la *Pseudomonas aeruginosa și Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină . Antimicr Agents Chemother 1993; 37: 1289-96.

Hoiby N, Jarlov JO, Kemp M, Tvede M, Bangsborg JM, Kjerulf A, et al. Excreția ciprofloxacinei în transpirație și *Staphylococcus epidermidis multirezistent.* Lancet 1997; 349: 167-9.

Hoiby N, Pers C, Hansen HK și colab. Excreția antibioticelor B-lactamice în transpirație - un mecanism neglijat pentru dezvoltarea rezistenței antimicrobiene? Agenți antimicrobieni Chemother 2000; 44: 2855-7.

*cu Acinetobacter* multirezistent la pacienții intubați. Chest 1999; 115: 13 78-82.

Kern WV, Andriof E, Oethinger M, Kern R, Hacker J, Marre R. Apariția *Escherichia coli rezistentă la fluorochinolone* într-un centru de oncologie. Antimicr Agents Chemother 1994; 38: 681-7.

Lee SC, Fung CF, Liu PY-K, Wang TC, Vezi LC, Lee N, et al. Infecții nosocomiale cu *Pseudomonas aeruginosa* rezistentă la ceftazidimă: factori de risc și rezultate. Infect Control Hosp Epidemiol 1999; 20: 205-7.

Lister PD, Gardner V, Sanders C. Clavulanatul induce exprimarea cefalosporinazei Pseudomonas aeruginosa AmpC la concentrații relevante din punct de vedere fiziologic și antagonizează activitatea antibacteriană a ticarcilinei. Antimicr Agents Chemother 1999; 43: 882-9.

*de Acinetobacter* rezistente la carbapeneme în Brooklin, New York: prevalență la nivel de oraș, răspândire interinstituțională și relația cu utilizarea antibioticelor. Clin Infect Dis 2000; 31:101-6.

McCullers JA, English BK, Novak R. Izolarea și caracterizarea Streptococcus pneumoniae tolerant la vancomicină din lichidul cefalorahidian al unui pacient care a dezvoltat meningită recrudescentă. J Infect Dis 2000; 181: 369-73.

Meyer KS, Urban C, Egan JA, Berger BJ, Rahal JJ. Focar nosocomial de infecție *cu Klebsiella* rezistentă la cefalosporinele de generație târzie. Ann Intern Med 1993; 119: 353-8.

*Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină și relația sa cu utilizarea antimicrobiană: posibile implicații pentru control. Infect Control Hosp Epidemiol 1998; 19: 552-9.

Murray BE. Infecții enterococice rezistente la vancomicină. N Engl J Med 2000; 342: 71021.

Naumovski L, Quinn JR, Miyashiro D, Patel M, Bush K, Singer SB și alții. Focar de rezistență la ceftazidimă din cauza unei noi beta-lactamază cu spectru extins în izolate de la pacienți cu cancer. Antimicr Agents Chemother 1992; 36: 1991-6.

Normak BH, Novak R, Örtkivist A, Kállenius G, Tuomanen E, Normark S. Izolatele clinice de Streptococcus pneumoniae care prezintă toleranță la vancomicină. Clin Infect Dis 2001; 32: 552-8.

Ostrowsky BE, Venkataramen L, D'Agata ECM, Gold HS, DeGirolami PC, Samore MH. Enterococi rezistenți la vancomicină în unitățile de terapie intensivă. Arch Intern Med 1999; 159: 146772.

Peña C, Pujol M, Ardanuy C, și alții. Epidemiologie și control cu succes al unui focar amplu cauzat de *Klebsiella pneumoniae* producătoare de beta-lactamaze cu spectru extins. Antimicr Agents Chemother 1998; 42: 53-8.

Rice LB, Willey SH, Papanicolaou GA, Medeiros AA, Eliopoulos GM, Moellering Jr RC. Focar de rezistență la ceftazidimă cauzat de beta-lactamaze cu spectru extins într-o unitate de îngrijire a bolilor cronice din Massachusetts. Antimicr Agents Chemother 1990; 34: 2193-9.

Richard R, Delangle MH, Raffi F, Espaze E, Richet H. Impactul administrării fluorochinolonelor asupra apariției bacililor gram-negativi rezistenți la fluorochinolone din flora gastrointestinală. Clin Infect Dis 2001; 32: 162-6.

Schentag JJ, Hyatt JM, Carr JR, Paladino JA, Birmingham MC, Zimmer GS și alții. Geneza *Staphylococcus aureus rezistent la meticilină* (MRSA), modul în care tratamentul infecțiilor cu MRSA a selectat *Enterococcus faecium rezistent la vancomicină* și importanța gestionării antibioticelor și a controlului infecțiilor. Clin Infect Dis 1998; 26: 1204-14.

*de Enterococcus avium* producătoare de VanA cu o mutație nonsens în gena naturală a ligazei d-Ala-d-Ala. Antimicr Agents Chemother 1997; 41:1409.

Silva NN. Rolul antibioticelor în bolile infecțioase în Porto Alegre. Revista de Medicina do Rio Grande do Sul 1956; 12(67): 3-13.

Wilson R, Koshy C, Minassian M. O tulpină de *Enterococcus faecalis dependentă de LY333328,* izolată dintr-o cultură de sânge. J Antimicr Chemother 1998; 42: 406-7.

*Stafilococ* coagulazo-negativ dependent de beta-lactam asociat cu infecții ale tractului urinar. Lancet 1999; 3 54: 1097.

# GRUPURI FARMACOLOGICE

ADÍO MACHADO ELVINO BARROS

## CONCEPT ȘI CONSIDERAȚII GENERALE

Antimicrobienele *sunt* substanțe care provoacă moartea sau inhibarea creșterii microorganismelor. Pot fi produse de bacterii, fungi sau pot fi sintetizate total sau parțial. Se numără printre cele mai utilizate medicamente în terapie, atât în clinicile ambulatorii, cât și în spitale. Utilizarea lor nediscriminatorie sau necritică la pacienți, precum și în creșterea animalelor, plantelor și peștilor, a accelerat procesul de dezvoltare a rezistenței microbiene.

Pentru a proteja pacienții, instituțiile și utilitatea antimicrobienelor în sine, este esențial să se raționalizeze utilizarea acestora și să se înțeleagă principiile care guvernează aplicarea lor corectă. Obiectivul principal al utilizării unui antimicrobian este de a preveni sau trata o infecție prin reducerea sau eliminarea organismelor patogene și, dacă este posibil, conservarea germenilor microbiotei normale. Pentru ca acest lucru să se întâmple, sunt necesare cunoștințe despre germenii responsabili de tipul de infecție tratată, epidemiologia lor locală, starea pacientului și, de preferință, rezultatele culturilor adecvate. În plus, alegerea rațională a antimicrobienelor ar trebui să ia în considerare eficacitatea, toxicitatea, precum și costurile pentru indivizi și instituțiile de asistență medicală (a se vedea Capitolul 2, „Principii de bază ale utilizării antimicrobienelor”).

## Clasificarea antimicrobienelor

Există mai multe modalități de a clasifica antimicrobienele; toate au avantaje și dificultăți. Cea mai mare utilitate a lor este de a permite o mai bună înțelegere a caracteristicilor medicamentelor.

Principalele clasificări sunt următoarele:

### » Prin microorganisme sensibile

- antibacterian;
- antifungice;
- antivirale;

medicamente antiparazitare și antiprotozoare.

**» Datorită originii antimicrobianului**
- antibiotice: produse de microorganisme; și
- Agenți chimioterapeutici: sintetizați în laborator.

**» Datorită efectului său asupra microorganismelor**
- Bactericide: distrug microorganismele; și
- Agenți bacteriostatici: inhibă creșterea microorganismelor, necesitând acțiunea sistemului imunitar pentru eliminarea germenului.

Același tip de terminologie poate fi utilizat și cu alte grupuri de antimicrobiene, de exemplu, fungicide și fungistatice, virucide și virustatice.

Trebuie menționat că aceste efecte nu sunt absolute, deoarece medicamentele în principal bacteriostatice pot fi bactericide pentru anumite tipuri de germeni (de exemplu, cloramfenicolul poate fi bactericid pentru tulpinile complet sensibile de *Haemophilus și Neisseria meningitidis ), iar unele antibiotice predominant bactericide pot fi doar bacteriostatice (de exemplu, cefaclorul care acționează asupra tulpinilor de Haemophilus* rezistente la penicilină sau vancomicina care acționează asupra tulpinilor de *Enterococcus).* Efectul bactericid, în majoritatea cazurilor, apare numai atunci când germenii se află într-o fază de creștere exponențială; acest lucru este important în special pentru antibioticele care acționează asupra peretelui celular, în special agenții beta-lactamici.

Faza de creștere exponențială are loc în condiții de disponibilitate bună a nutrienților și interferență redusă cu metabolismul microbian. Ca exemplu, vom folosi formarea unui abces: la începutul procesului, există o disponibilitate bună a nutrienților (inclusiv oxigen), o concentrație scăzută de germeni, un pH aproape normal și un răspuns imun deficitar; microorganismele se află în faza de creștere exponențială, iar utilizarea antimicrobienelor în această etapă poate fi suficientă pentru a rezolva afecțiunea. Pe măsură ce infecția progresează, concentrația de germeni crește, făcând nutrienții mai puțin abundenți; pH-ul scade din cauza acumulării de metaboliți; imunitatea interferează prin fagocite care ucid bacteriile și consumă, de asemenea, oxigen. Formarea abcesului împiedică sosirea antimicrobianului la fața locului și reduce în continuare metabolismul bacterian din cauza scăderii perfuziei locale.

Chiar și medicamentele care ating concentrații mari în interiorul abceselor pot să nu aibă un efect terapeutic, deoarece nu pot acționa împotriva germenilor aflați într-o fază de creștere lentă sau staționară. De aici și necesitatea drenajului pentru a rezolva afecțiunea. Ceva similar se întâmplă în otita medie acută: atunci când există o concentrație mare de Haemophilus influenzae, cefaclorul încetează să mai aibă efect bactericid. Acest efect al concentrației de germeni asupra activității antimicrobienelor se numește *efectul de inocul.*

Prezența corpurilor străine poate, de asemenea, modifica metabolismul bacterian și poate influența tratamentul. De exemplu, *Staphylococcus spp* . coagulazo-negativ, atunci când sunt protejate de stratul de acoperire pe care îl produc la colonizarea cateterelor intravasculare, a protezelor articulare și valvulare, prezintă un metabolism redus și o sensibilitate scăzută la medicamente. În plus, acest strat împiedică accesul celulelor imune.

**» Prin mecanismul de acțiune.** Antimicrobienele pot acționa în diverse moduri, interferând cu procesele metabolice sau structurile microorganismului:
- *Perete celular,* peniciline, cefalosporine, carbapeneme, bacitracină, vancomicină, teicoplanină, fosfomicină, aztreonam, daptomicină.

- *Membrană citoplasmatică :* polimixină B, colistină, daptomicină, tirotricină
  Amfotericină B, nistatină, miconazol, ketoconazol, fluconazol, itraconazol voriconazol.
- *Replicare cromozomială :* metronidazol, chinolone, novobiocină, griseofulvină, 5-flucitozină, ribavirină, vidarabină, aciclovir, ganciclovir, cidofovir, famciclovir, valaciclovir, penciclovir, zidovudină (AZT), didanozină (DDI), zalcitabină (DDC), stavudină (d4T), lamivudină (3TC), abacavir, tenofovir, efavirenz, nevirabină.
- *Inhibarea sintezei proteinelor:* tetracicline, cloramfenicol, tiamfenicol, clindamicină, lincomicină, eritromicină, spiramicină, miocamicină, claritromicină, diritromicină, azitromicină, roxitromicină, telitromicină, streptogramine, streptomicină, kanamicină, gentamicină, amikacină, tobramicină, neomicină, netilmicină, arbecacină, spectinomicină, rifampicină, rifamicine, oxazolidinone.
- *Inhibiție metabolică:* sulfonamide, sulfone, trimetoprim, pirimetamină, primaquină, inhibitori ai proteazei HIV (indinavir, saquinavir, ritonavir, nelfinavir și alții).

# ANTIBIOTICE

## PENICILINE

Penicilinele sunt medicamentele de elecție pentru infecțiile cauzate de streptococi, pneumococi și toți cocii Gram-pozitivi sensibili *in vitro,* inclusiv S. *aureus și* enterococi. Bacilii Gram-negativi sunt în general rezistenți la penicilina G, dar unii pot fi sensibili la ampicilină și amoxicilină. Multe bacterii Gram-negative, inclusiv *Paeruginosa,* sunt inhibate de penicilinele cu spectru extins, cum ar fi ticarcilina și piperacilina. Combinația penicilinelor cu inhibitori de beta-lactamază lărgește spectrul acestui grup, ajungând la majoritatea anaerobilor, stafilococi sensibili la oxacilină și multe bacterii Gram-negative.

### Caracteristicile specifice ale penicilinelor

**Penicilina G.** Extrem de activă împotriva streptococilor în general, dar rezistența este în creștere în rândul streptococilor de grup B, pneumococilor și *streptococilor de grup viridans.* Necesită administrare parenterală, iar penicilina cristalină trebuie administrată la intervale scurte. Când se identifică un coc gram-pozitiv cu sensibilitate demonstrabilă, penicilina G este medicamentul de elecție, cu excepția enterococilor (pentru care ampicilina și amoxicilina sunt mai active).

**Ampicilina și amoxicilina** sunt active împotriva majorității tipurilor *de Haemophilus influenzae* identificate în Brazilia și pot fi utilizate în tratamentul empiric al infecțiilor cauzate de acest germen. Sunt medicamentele de elecție împotriva enterococilor, dar asocierea lor cu aminoglicozide este recomandată în cazurile de infecții severe cauzate de aceste microorganisme. De asemenea, sunt medicamentele de elecție pentru tratamentul empiric al infecțiilor tractului respirator superior, deoarece ambele sunt mai eficiente decât alternativele (cefalosporine, macrolide, cotrimoxazol) împotriva pneumococilor.

**Oxacilină.** O penicilină semisintetică capabilă să reziste inactivării de către beta-lactamazele stafilococice. Datorită activității sale superioare în comparație cu

glicopeptidele *in vitro* și *in vivo, este* antibioticul de elecție în infecțiile severe cauzate de stafilococi sensibili. Rezistența la oxacilină a stafilococilor conferă rezistență la toate beta-lactamele disponibile în prezent. Cefalosporinele și carbapenemele cu activitate împotriva stafilococilor rezistenți la oxacilină sunt în curs de dezvoltare, dar se așteaptă ca sosirea lor pe piață să dureze câțiva ani.

**Ampicilină/sulbactam, amoxicilină/sulbactam și amoxicilină/clavulanat.** Inhibitorii beta-lactamazelor – sulbactamul și acidul clavulanic – fac ampicilina și amoxicilina extrem de active împotriva anaerobilor în general și a *H. influenzae,* pe lângă faptul că fac multe *E. coli, Klebsiella* sp. și alte bacterii Gram-negative care produc beta-lactamaze inhibabile sensibile. În plus, fac aceste medicamente foarte eficiente împotriva stafilococilor rezistenți la penicilină, cu o activitate *in vitro* superioară celei a oxacilinei. Sunt potriviți pentru tratamentul infecțiilor respiratorii superioare și inferioare, infecțiilor intraabdominale și infecțiilor pielii și țesuturilor moi. Sulbactamul induce o rezistență mai mică decât clavulanatul și ar trebui preferat pentru uz general. Un alt avantaj este că sulbactamul are activitate împotriva *Acinetobacter,* ceea ce îl face o alternativă echivalentă carbapenemelor în infecțiile cauzate de tulpini multirezistente ale acestui germen.

**Piperacilina/tazobactam și ticarcilina/clavulanat.** Piperacilina și ticarcilina sunt peniciline cu activitate crescută împotriva bacteriilor Gram-negative, inclusiv *P. aeruginosa.* Piperacilina are o activitate mai mare decât ticarcilina, cu excepția *Acinetobacter* și *Stenotrophomonas maltophilia,* împotriva cărora ticarcilina/clavulanatul are o acțiune mai bună. În plus, piperacilina este comparabilă cu ampicilina împotriva enterococilor, în timp ce ticarcilina nu este fiabilă împotriva acestui germen. Ambele au o acțiune excelentă împotriva anaerobilor. Ca și în cazul sulbactamului, clavulanatul este, de asemenea, un inductor de rezistență mai mare decât tazobactamul. Ambele conțin o cantitate mare de sodiu și sunt capabile să epuizeze potasiul și magneziul.

## Cefalosporine

Cefalosporinele reprezintă grupul de antimicrobiene cel mai utilizat și cel mai greșit, în principal pentru tratamentul empiric și profilaxia chirurgicală. Capacitatea lor de a induce rezistență la oxacilină la stafilococi și de a selecta bacterii Gram-negative producătoare de diverse beta-lactamaze a determinat mai mulți autori să atribuie cefalosporinelor rolul principalilor contribuitori la accelerarea rezistenței bacteriene la antibiotice observată în ultimii ani. În scop didactic, acestea pot fi împărțite, în funcție de activitatea lor antibacteriană, în patru generații.

care sunt descrise mai jos. Toate generațiile au în comun absența activității împotriva enterococilor și stafilococilor rezistenți la oxacilină, precum și o activitate slabă împotriva anaerobilor (cu excepția cefoxitinei).

**Cefalosporine de primă generație.** Acestea includ cefalexină, cefadroxil, cefalotină și cefazolină. Sunt destul de active împotriva stafilococilor și streptococilor sensibili la oxacilină. Activitatea lor împotriva pneumococilor este inferioară celei a amoxicilinei și ampicilinei, chiar și împotriva tulpinilor cu sensibilitate redusă la penicilină. Multe bacterii Gram-negative care erau sensibile în trecut, cum ar fi *E. coli* și *Klebsiella,* devin rezistente. Nu au o acțiune semnificativă împotriva *H. influenzae.* Principalele lor utilizări astăzi se limitează la tratamentul oral al infecțiilor tractului urinar și al infecțiilor pielii și țesuturilor moi (cefalexină și cefadroxil) și la profilaxia chirurgicală cu antibiotice (cefalotină și cefazolină).

**Cefalosporine de a doua generație.** Acestea includ cefaclor și cefprozil (oral),

cefuroximă (oral și parenteral) și cefoxitină (parenteral). Comparativ cu cefalosporinele de primă generație, acestea se caracterizează printr-o activitate crescută împotriva bacteriilor Gram-negative, în special *H. influenzae.* Cefoxitina are o activitate slabă împotriva cocilor Gram-pozitivi, dar este singura cefalosporină cu o activitate bună împotriva anaerobilor (deși este inferioară altor agenți anaerobi, cum ar fi metronidazolul, clindamicina și penicilinele combinate cu inhibitori de beta-lactamază). În plus, molecula de cefoxitină este mai stabilă decât cea a altor cefalosporine împotriva beta-lactamazelor cu spectru extins produse de *Klebsiella şi E. coli.* Cu toate acestea, datorită capacității sale puternice de a induce alte beta-lactamaze, cefoxitina ar trebui limitată la profilaxia antimicrobiană pe termen scurt în intervențiile chirurgicale intestinale. Cefaclor, cefprozil și cefuroximă prezintă o activitate bună împotriva cocilor Gram-pozitivi (similar cefalosporinelor de primă generație) și o activitate slabă împotriva anaerobilor. Astfel, principalele lor utilizări sunt în infecțiile respiratorii, deoarece acționează împotriva pneumococilor, stafilococilor, streptococilor și *H. influenzae.* Cefuroximă este cea mai puternică dintre cele trei, dar are cea mai mică tolerabilitate pentru administrare orală. Cefuroximă penetrează bine lichidul cefalorahidian, ceea ce o face o opțiune excelentă pentru profilaxia antibiotică în intervențiile chirurgicale ale sistemului nervos central.

**Cefalosporine de generația a treia.** Acestea includ ceftriaxona, cefotaxima și ceftazidima. Se caracterizează printr-o activitate crescută împotriva bacteriilor Gram-negative în general și împotriva streptococilor, în special a pneumococilor. Activitatea antistafilococică este mai mică decât cea a cefalosporinelor din alte generații. Doar ceftazidima este activă împotriva *Pseudomonas aeruginosa,* fiind, dintre toate beta-lactamele, cel mai fiabil medicament împotriva acestui agent patogen. Ceftriaxona și cefotaxima au un spectru de acțiune foarte similar, acționând împotriva majorității bacteriilor Gram-negative. Principalele excepții sunt *P. aeruginosa, Acinetobacter (unele* tulpini sunt sensibile), S. *maltophiliae şi Burkholderia sp.* Bacteriile din așa-numitul grup „CESPP" *(Citrobacter, Enterobacter, Serratia, Proteus şi Providencia)* sunt capabile să dezvolte rezistență în timpul tratamentului cu aceste și alte cefalosporine, iar infecțiile grave cauzate de acești germeni nu trebuie tratate cu cefalosporine în monoterapie. Aminoglicozidele, chinolonele, carbapenemele și penicilinele combinate cu inhibitori de beta-lactamază sunt mai fiabile împotriva acestor germeni.

activitate *in vitro ,* este, de asemenea, o opțiune excelentă, chiar și în infecțiile severe. Pe lângă acțiunea împotriva **Rosema aeruginosa*,* ceftazidima are activitate și împotriva **Burkholderia cepacia*,* frecvent întâlnită la pacienții cu fibroză chistică și adesea rezistentă la multiple antimicrobiene. Printre cefalosporinele parenterale de a treia generație, ceftazidima este cea mai puțin activă împotriva cocilor Gram-pozitivi, inclusiv a pneumococilor; în infecțiile în care acești germeni pot fi prezenți, nu trebuie utilizată ca monoterapie. Studii recente au sugerat că ceftazidima este antimicrobianul cel mai asociat cu inducerea rezistenței în rândul bacililor Gram-negativi și că utilizarea sa ar trebui restricționată.

**Cefalosporine de generația a patra.** În prezent, doar cefepima este disponibilă comercial. Are o activitate bună împotriva *P. aeruginosa* (dar inferioară ceftazidimei) și prezintă o activitate foarte bună împotriva cocilor Gram-pozitivi. În plus, această moleculă de cefalosporină este mai rezistentă la hidroliza de către beta-lactamaze decât alte cefalosporine, ceea ce o face activă împotriva germenilor rezistenți. Cu toate acestea, riscul de eșec în infecțiile grave cauzate de germeni din grupul CSEPP există încă, deși este de o amploare mai mică. Un aspect favorabil al utilizării cefalosporinelor de generația

a patra este că acestea sunt mai puțin predispuse la inducerea rezistenței decât altele, astfel încât există o tendință ca utilizarea lor să crească în detrimentul altora, în special al cefalosporinelor de generația a treia. Principalele lor utilizări sunt în infecțiile cauzate de germeni dobândiți în spital și în gestionarea, ca monoterapie, a pacienților neutropenici febrili. La fel ca vaccinurile de generația a treia, acestea traversează foarte bine bariera hematoencefalică și pot fi utilizate în tratamentul meningitei.

## Monobactame

Singurul monobactam disponibil în prezent este aztreonam, un medicament beta-lactamic cu activitate împotriva anaerobelor și a bacteriilor Gram-pozitive. Are o activitate foarte bună împotriva bacteriilor Gram-negative, inclusiv *R. aeruginosa,* dar este distrus de beta-lactamazele cu spectru extins și beta-lactamazele cromozomiale (prezente în grupul CESPP). Traversează bine bariera hematoencefalică și se caracterizează printr-o tolerabilitate excelentă; în plus, are un potențial scăzut de inducere a beta-lactamazelor. Principalele sale utilizări sunt ca înlocuitor pentru aminoglicozide la pacienții cu nefrotoxicitate și în combinație cu medicamente cu activitate împotriva bacteriilor Gram-pozitive în tratamentul infecțiilor nosocomiale.

O altă caracteristică interesantă a aztreonamului este sinergismul său cu alte beta-lactamice împotriva unor germeni multirezistenți, cum ar fi *P. aeruginosa și Stenotrophomonas maltophilia.* Acest lucru se întâmplă prin două mecanisme: în primul rând, deoarece majoritatea beta-lactamelor acționează prin legarea de *proteinele care leagă penicilina (* PBP) 1 și 2, în timp ce aztreonam se leagă doar de PBP 3; în al doilea rând, deoarece aztreonam poate inhiba beta-lactamazele cromozomiale produse de aceste bacterii, protejând alte beta-lactamice de hidroliza de către aceste enzime.

Aztreonam este foarte puțin alergenic și nu există hipersensibilitate încrucișată cu peniciline, carbapeneme și cefalosporine (cu excepția cefalosporinelor).
tazidimă, cu care are o lanț lateral comun, favorizând apariția hipersensibilității). Cea mai mare limitare a utilizării sale este costul ridicat.

## CARBAPENEME

**Imipenemul și meropenemul** sunt beta-lactamele cu cel mai larg spectru de activitate antimicrobiană: sunt la fel de active ca ampicilina împotriva streptococilor în general și la fel de active ca oxacilina împotriva stafilococilor; în plus, sunt superioare cefalosporinelor împotriva bacteriilor gram-negative în general, fiind inferioare doar ceftazidimei împotriva *P. aeruginosa* și extrem de active împotriva anaerobilor. Sunt stabile împotriva majorității beta-lactamazelor, cu excepția celor produse de S. *maltophilia* și a unor tulpini de *Pseudomonas* și *Burkholderia.* Utilizarea lor trebuie rezervată tratamentului infecțiilor grave cauzate de germeni multirezistenți, deoarece, pe lângă faptul că sunt medicamente de rezervă, sunt foarte scumpe și induc producția de beta-lactamaze. În plus, spectrul extrem de larg al acestor antibiotice poate suprima microbiota normală și predispune la infecții cu germeni rezistenți, cum ar fi *Stenotrophomonas maltophilia* și fungi. Imipenemul este mai activ decât meropenemul împotriva bacteriilor gram-pozitive, dar niciunul nu este fiabil împotriva enterococilor. Pe de altă parte, meropenemul este mai activ decât imipenemul împotriva bacteriilor Gram-negative în general, cu excepția *Acinetobacter.* Ambele traversează bine bariera hematoencefalică, dar imipenemul prezintă neurotoxicitate capabilă să provoace convulsii la pacienții cu permeabilitate crescută a barierei. Neurotoxicitatea se poate manifesta și în alte moduri, așa că meropenemul, fiind mai puțin neurotoxic, ar trebui preferat la pacienții cu meningită sau

alte cauze de scădere a integrității barierei hematoencefalice.

**Ertapenem.** Are același spectru ca și cele anterioare, cu excepția *Acinetobacter* și *Pseudomonas.* Rolul său principal ar fi în gestionarea infecțiilor cauzate de enterobacterii sensibile doar la carbapeneme, dar până în prezent medicamentul nu a fost testat în acest context specific. Avantajele sale față de imipenem și meropenem sunt timpul de înjumătățire lung (permițând administrarea o dată pe zi) și posibilitatea administrării intramusculare.

## AMINOGLICOZIDE

În ciuda utilizării lor extensive timp de mulți ani, aminoglicozidele rămân foarte active împotriva bacteriilor Gram-negative și, datorită sinergismului lor frecvent cu beta-lactamele, sunt adesea utilizate în terapii combinate. Un aspect recent și important privind utilizarea acestui grup de medicamente este constatarea că activitatea lor crește și toxicitatea lor scade atunci când doza zilnică totală este utilizată o dată pe zi și că schemele de administrare fracționată sunt mai toxice și potențial mai puțin eficiente. Recomandarea de administrare o dată pe zi se aplică tuturor infecțiilor, deși nu a fost testată în mod adecvat în meningită și endocardită. La pacienții cu farmacocinetică alterată (amputați, spațiu al treilea mare, femei însărcinate), se recomandă doze fracționate.

**Gentamicină.** Este aminoglicozida cea mai activă împotriva *Serratia sp.* Este superioară amikacinei în ceea ce privește activitatea intrinsecă împotriva stafilococilor și este medicamentul de elecție pentru combinarea cu ampicilină sau vancomicină în infecțiile enterococice severe. Ori de câte ori un germen este sensibil la gentamicină, acesta ar trebui să fie medicamentul preferat, rezervând alte aminoglicozide pentru situații specifice de rezistență.

**Tobramicină.** Este aminoglicozida cea mai activă împotriva *Pseudomonas aeruginosa* și uneori acționează împotriva germenilor rezistenți la alte antibiotice din grup. Este mult mai scumpă decât gentamicina și amikacina.

**Amikacină.** Este aminoglicozida cea mai rezistentă la enzimele inactivatoare produse de bacteriile Gram-negative, ceea ce o face alegerea preferată pentru cazurile de infecții nosocomiale cauzate de germeni rezistenți la gentamicină. Activitatea sa intrinsecă este similară sau mai mică decât cea a altor aminoglicozide. Este activă împotriva *A. coli* și poate fi utilizată în scheme speciale de tratament al tuberculozei.

**Netilmicină.** Este aminoglicozida cea mai constant activă împotriva *S. aureus* și poate acționa împotriva multor tulpini rezistente la alte medicamente din grup. Datorită acestor caracteristici, ar trebui rezervată cazurilor confirmate de infecție stafilococică rezistentă la alte aminoglicozide, evitându-se utilizarea sa empirică. Este important de reținut că aminoglicozidele singure nu sunt eficiente împotriva stafilococilor și se recomandă asocierea cu un alt antimicrobian activ.

**Streptomicină.** Pe lângă faptul că este utilizată în tratamentul tuberculozei, poate fi utilizată și în infecțiile cauzate de enterococi rezistenți la gentamicină.

## CHINOLONE

Chinolonele reprezintă grupul de antimicrobiene cu cel mai mare număr de reprezentanți în prezent. Mai mult, ușurința creării de noi molecule active ne permite să anticipăm o creștere semnificativă a numărului de chinolone în următorii ani, cu noi proprietăți și caracteristici. Din păcate, chinolonele, ca grup, au fost asociate cu inducerea rezistenței

bacteriene împotriva mai multor medicamente, inclusiv a celor cu caracteristici chimice diferite, cum ar fi carbapenemele, aminoglicozidele și cefalosporinele; acest lucru se întâmplă în principal prin inducerea expresiei pompelor de eflux capabile să expulzeze diverse tipuri de antibiotice din celula bacteriană.

Din cauza apariției leziunilor la nivelul plăgilor de creștere ale puilor de animale de laborator expuși la fluorochinolone timpurii, antimicrobienele din acest grup au fost considerate potențial toxice pentru copii. Cu toate acestea, pe parcursul mai multor ani de urmărire a copiilor care au fost nevoiți să utilizeze aceste medicamente, nu au fost găsite leziuni similare; au fost descrise artralgii și artrite reversibile.

Prin urmare, consensul actual este că chinolonele pot fi utilizate în pediatrie, cu condiția să nu fie disponibile alternative mai sigure sau să nu poată fi utilizate. Fiind antimicrobienele orale cu cea mai bună activitate împotriva bacteriilor Gram-negative și singurele cu activitate împotriva *Pseudomonas aeruginosa,* chinolonele pot fi medicamente foarte utile. De la a treia generație încoace,

Toate prezintă o absorbție enterală excelentă și, atunci când sunt administrate în doze corecte, ating niveluri serice și tisulare similare sau mai mari decât cele obținute intravenos. Acestea ating concentrații mari în practic toate țesuturile, inclusiv oase și sistemul nervos central, iar activitatea lor nu este afectată semnificativ de pH sau de disponibilitatea oxigenului la locul infecției. La fel ca cefalosporinele, chinolonele pot fi împărțite în generații, dar, spre deosebire de cefalosporine, nu există un consens cu privire la numărul de generații sau la clasificarea medicamentelor în cadrul fiecărui grup.

Următoarea este o clasificare personală a autorului, bazată pe activitatea microbiologică și proprietățile farmacocinetice.

**Prima generație.** Include chinolonele nefluorinate, cum ar fi acizii nalidixic, pipemidic și piromidic. Acestea prezintă concentrații bune doar în urină și fecale și nu au activitate semnificativă împotriva *Pseudomonas și* stafilococilor. Utilizarea lor principală este în tratamentul infecțiilor urinare și intestinale, inclusiv shigeloza. Utilizarea acidului nalidixic pentru profilaxia infecțiilor tractului urinar trebuie descurajată, deoarece rezistența bacteriană apare rapid.

**A doua generație.** Compus doar din norfloxacină. Prezența unui atom de fluor intensifică activitatea împotriva bacteriilor gram-negative, inclusiv *P. aeruginosa,* și împotriva cocilor gram-pozitivi. Caracteristicile sale farmacocinetice îi limitează utilizarea, deoarece medicamentul, la fel ca cele din prima generație, atinge concentrații terapeutice doar în fecale și urină. Este chinolona de elecție pentru tratamentul infecțiilor tractului urinar, inclusiv a majorității pielonefritelor necomplicate, tocmai pentru că nu afectează microbiota protectoare prezentă în afara intestinului și a tractului genitourinar.

**A treia generație.** Compuse din ciprofloxacină, pefloxacină, ofloxacină și lomefloxacină. Acestea ating concentrații intra- și extracelulare ridicate în majoritatea țesuturilor, iar spectrul lor de activitate este superior celui al norfloxacinei, acționând împotriva unor bacterii Gram-pozitive și Gram-negative care nu sunt acoperite de acestea din urmă. Ciprofloxacina este medicamentul de referință din acest grup, deoarece activitatea sa împotriva bacteriilor Gram-negative nu a fost depășită până în prezent, nici măcar în comparație cu chinolonele mai noi de a patra și a cincea generație. Cu toate acestea, activitatea împotriva bacteriilor Gram-pozitive este limitată: chiar și cea mai activă din grup împotriva acestor germeni, ofloxacina, nu poate fi considerată fiabilă în infecțiile pneumococice, iar majoritatea streptococilor sunt rezistenți. De asemenea, nu sunt potrivite pentru tratamentul infecțiilor stafilococice moderate sau severe, deoarece poate

apărea rezistență în timpul tratamentului. Ofloxacina prezintă activitate împotriva *Chlamydia* și *Aycoplasma* și poate fi utilizată în infecțiile cauzate de acești germeni. Toate chinolonele de la această generație încoace prezintă o activitate excelentă împotriva *Legionella* sp., fiind probabil superioare macrolidelor în infecțiile cauzate de germenii acestui gen. Ciprofloxacina și ofloxacina prezintă o bună activitate împotriva micobacteriilor tipice și atipice, fiind utilizate în scheme de tratament de linia a treia pentru tratamentul tuberculozei și în scheme de tratament de linia întâi și a doua împotriva micobacteriozei atipice. De asemenea, sunt active împotriva unor tulpini de *Stenotrophomonas maltophilia* și *Burkholderia cepacia.* Activitatea împotriva anaerobilor este foarte scăzută.

Utilizarea greșită a acestor medicamente, inclusiv utilizarea lor în profilaxie, a dus la o creștere progresivă a ratelor de rezistență.

Farmacocinetica superioară a acestor medicamente le face deosebit de utile în infecțiile osoase și infecțiile complicate ale țesuturilor moi și ale sistemului nervos central, inclusiv abcese și infecții asociate cu șunturi de lichid cefalorahidian. De asemenea, sunt adesea utilizate ca înlocuitor pentru aminoglicozide la pacienții cu funcție renală afectată.

**A patra generație.** Compusă din levofloxacină (izomer activ al ofloxacinei) și gatifloxacină. Aceste medicamente se caracterizează printr-o lărgire a spectrului față de cele anterioare, devenind foarte active împotriva pneumococilor, streptococilor, *Mycoplasmei, Chlamydiei, Ureei/astmului;* activitatea împotriva anaerobilor crește, de asemenea, dar nu până la punctul de a include aceste chinolone în grupul de medicamente anaerobe. Datele preliminare indică faptul că riscul apariției rezistenței la bacteriile Gram-pozitive este mai mic cu chinolonele de a patra și a cincea generație decât cu celelalte, ceea ce, dacă se confirmă, ar putea duce la utilizarea preferențială a chinolonelor mai noi. Mulți stafilococi rezistenți la oxacilină și ciprofloxacină sunt sensibili la levofloxacină și, în special, la gatifloxacină, creând un potențial tratament alternativ pentru infecțiile ușoare cauzate de acești germeni. Au timpi de înjumătățire lungi, permițând administrarea o dată pe zi. Levofloxacina este foarte bine tolerată, iar gatifloxacina este probabil la fel de sigură. Datorită spectrului său excelent împotriva germenilor care cauzează pneumonie (pneumococi, Haemophilus influenzae, *Mycoplasma, Chlamydia, Legionella),* utilizarea sa principală a fost în gestionarea pneumoniei comunitare severe la adulți. Ambele sunt foarte active împotriva micobacteriilor și prezintă o bună penetrare în sistemul nervos central.

**A cincea generație.** Acestea adaugă o puternică activitate anaerobă spectrului antimicrobienelor de a patra generație. Acest grup este compus din moxifloxacină și gemifloxacină. Moxifloxacina are limitarea unei activități scăzute împotriva *Pseudomonas aeruginosa,* dar, pe de altă parte, are o mare potență împotriva cocilor Gram-pozitivi. Gemifloxacina, recent aprobată în SUA, are o bună activitate împotriva *P. aeruginosa,* a cocilor Gram-pozitivi și a anaerobilor. Dacă luăm în considerare spectrul lor de activitate, vom vedea că aceste fluorochinolone sunt cele mai largi antimicrobiene disponibile în prezent, deoarece acționează împotriva germenilor aerobi și anaerobi Gram-pozitivi și Gram-negativi, micobacteriilor, *Mycoplasmei, Chlamydiei, Ureaplasmei* și *Legionellei.*

## POLIMXINE

Polimixinele B și E (colistina) sunt medicamente vechi și destul de toxice, a căror utilizare fusese practic abandonată încă din anii 1970, odată cu dezvoltarea unor alternative mai sigure pentru tratarea infecțiilor cauzate de bacterii gram-negative. Cu toate acestea, odată cu apariția și răspândirea tulpinilor de *Pseudomonas aeruginosa* și *Acinetobacter*

rezistente la toate alternativele, utilizarea lor a fost reluată în anii 1990 și a crescut progresiv. Sunt active împotriva *Enterobacter, Klebsiella, Escherichia, Salmonella, Shigella, Pasteurella, Vibrio, H. influenzae, Pseudomonas* și *Acinetobacter.* Nu sunt eficiente împotriva *Proteus, Serratia, Neisseria* și *Brucella.* Toxicitatea este în principal renală și neurologică.

fiind mai scăzute cu colistină decât cu polimixina B. Acestea sunt disponibile doar pentru administrare parenterală.

## MACROLIDE

Acest grup de antimicrobiene este destul de sigur și extrem de util datorită activității sale împotriva *Mycoplasma, Chlamydia, Legionella, Bordetella,* pneumococilor, streptococilor și altor agenți patogeni importanți. În prezent, în Brazilia sunt disponibile eritromicina, spiramicina, roxitromicina, azitromicina și claritromicina; doar ultimele două au formulări pentru administrare intravenoasă. Acestea nu sunt active împotriva enterococilor și doar azitromicina și claritromicina inhibă *Haemophilus influenzae* și micobacteriile atipice. Activitatea împotriva stafilococilor este variabilă. Claritromicina este eficientă împotriva *Helicobacter pylori.* Azitromicina poate fi utilizată în tratamentul shigelozei și salmonelozei, bolii inflamatorii pelvine (asociate cu ceftriaxona) și bolii zgârieturii de pisică. Cocii gram-pozitivi rezistenți la o macrolidă prezintă rezistență încrucișată la altele. Administrarea intravenoasă este costisitoare, iar utilizarea claritromicinei poate provoca durere în timpul perfuziei și flebită. Azitromicina poate eșua în infecțiile bacteriemice din cauza concentrațiilor sale extracelulare scăzute. Macrolidele în general, dar în special azitromicina, au un efect antiinflamator în procesele cronice, cum ar fi colonizarea pulmonară de către *Pseudomonas aeruginosa* la pacienții cu fibroză chistică; în plus, acestea pot reduce virulența acestei bacterii prin inhibarea sintezei toxinelor.

## CETOLIZI

Aceștia sunt derivați de macrolide, modificați pentru a le crește activitatea împotriva germenilor rezistenți la macrolide, în principal pneumococi și *H. influenzae.* În plus, prezintă o capacitate scăzută de a induce rezistență, ceea ce îi face o alternativă excelentă pentru tratamentul infecțiilor respiratorii. În prezent, există un singur reprezentant pe piață, telitromicina. Este disponibilă doar sub formă de tablete și nu a fost încă testată la copii sub 12 ani.

## LINCOSAMINELE

Cea mai importantă lincosamidă disponibilă pe piață este clindamicina. Spectrul său de acțiune include coci Gram-pozitivi (cu excepția enterococilor), anaerobi (în principal anaerobi orali) și toxoplasma. Are o penetrare excelentă în țesuturi (cu excepția lichidului cefalorahidian) și este în general bine tolerată. Principalele sale utilizări sunt infecțiile pielii, țesuturilor moi și oaselor, pneumonia de aspirație (asociată cu agenți cu activitate împotriva bacteriilor Gram-negative) și infecțiile orale, inclusiv infecțiile odontogene. Este inferioară metronidazolului împotriva anaerobilor abdominali. O proprietate importantă a clindamicinei este capacitatea sa de a reduce producția de toxine de către streptococii de grup A, care este importantă în fasciita necrozantă și sindromul șocului toxic streptococic; utilizarea clindamicinei este considerată obligatorie în tratamentul acestor afecțiuni.

Cealaltă lincosamină disponibilă pe piață este lincomicina, care are o activitate mai scăzută și o toxicitate mai mare decât clindamicina. Avantajul său este un timp de

înjumătățire mai lung, permițând administrarea la intervale de 8, 12 sau chiar 24 de ore.

## Rifampicine

În prezent, în Brazilia sunt disponibile comercial două rifamicine: rifampicina și rifamicina SV. Rifampicina are un spectru larg de acțiune, incluzând Chlamydia, *Legionella pneumophila, E. coli, Proteus, Klebsiella,* Haemophilus, *Chryseobacterium (Flavobactehum) meningosepticum, Brucella* și *Acinetobacter sp.* Are o activitate excelentă împotriva stafilococilor, dar *S. aureus* dezvoltă rapid rezistență dacă rifampicina este utilizată în monoterapie. De asemenea, este eficientă împotriva altor coci Gram-pozitivi, Neisseria, *Moraxella și Corynebacterium diphtheriae.* Este foarte activă împotriva *Mycobacterium tuberculosis* și *Mycobacterium leprae,* făcând parte din schemele de tratament de primă linie pentru infecțiile cauzate de acești germeni. Activitatea sa împotriva micobacteriilor atipice este variabilă. De asemenea, prezintă activitate împotriva unor ciuperci patogene pentru oameni, cum ar fi *Histoplasma capsulatum, Cryptococcus neoformans, Aspergillus și Candida,* în special în combinație cu amfotericină B. În Brazilia, este disponibil doar sub formă de capsule și soluție orală, cu o absorbție excelentă pe cale orală sau enterală. Tolerabilitatea sa este bună.

Rifampicina are un spectru mai restrâns decât rifampicina, acționând împotriva pneumococilor, streptococilor, stafilococilor (cu aceleași riscuri de rezistență în timpul tratamentului ca și rifampicina) și *Mycobacterium tuberculosis.* Este o alternativă interesantă pentru tratamentul tuberculozei atunci când nu este disponibilă calea orală/enterală. Spre deosebire de rifampicina, are o penetrare slabă în meninge și lichidul cefalorahidian. În Brazilia, este disponibilă pentru administrare intravenoasă și topică, dar ultima cale nu este recomandată din cauza riscurilor de hipersensibilitate și de dezvoltare a rezistenței.

## Glicopeptide

Vancomicina și teicoplanina sunt glicopeptidele disponibile în prezent pentru uz uman. Sunt medicamente cu activitate în principal împotriva cocilor Gram-pozitivi, *Clostridium difficile și Chryseobacterium (Flavobactehum) meningosepticum.* Acționează asupra peretelui celular și sunt bactericide lent. Împotriva stafilococilor sensibili la oxacilină, acestea sunt în mod clar inferioare oxacilinei, ucigând bacteriile într-o rată de patru ori mai lentă decât antibioticele beta-lactamice. Același lucru este valabil și pentru enterococii sensibili la ampicilină, care răspund mai bine la ampicilină decât la glicopeptide.

Studiile *in vitro* și pe animale arată inferioritatea vancomicinei în comparație cu oxacilina împotriva stafilococilor sensibili la oxacilină; acest lucru a fost confirmat în studiile clinice, care arată o mortalitate semnificativ mai mare în cazul bacteriemiei și pneumoniei statococice cauzate de bacterii sensibile la oxacilină la pacienții tratați cu vancomicină comparativ cu cei tratați cu oxacilină. În plus, vancomicina și teicoplanina sunt molecule mari care penetrează slab celulele și în multe țesuturi, inclusiv plămânii și sistemul nervos central. Recent, au apărut primele raportări despre stafilococi rezistenți intermediari și rezistenți la vancomicină, în timp ce *S. aureus rezistent la teicoplanină* în infecțiile umane a fost descris de peste 10 ani. În plus, fenomenul...

Rezistența enterococilor la glicopeptide se extinde rapid, atingând niveluri alarmante în străinătate și ajungând deja în Brazilia, unde a provocat mai multe focare. Prin urmare, vancomicina și teicoplanina ar trebui rezervate cazurilor de infecții cauzate de coci rezistenți la alte alternative, nu numai pentru că există riscul de rezistență, ci în principal pentru că beta-lactamele sunt medicamente mai active. În cazul colitei

pseudomembranoase, vancomicina a fost înlocuită cu metronidazol ca medicament de elecție și ar trebui utilizată doar în cazuri foarte severe sau în cele care nu răspund la metronidazol.

Teicoplanina este mai puțin toxică decât vancomicina, atât în ceea ce privește reacțiile imediate, cât și nefrotoxicitatea. În plus, poate fi administrată intramuscular, ceea ce nu este posibil cu vancomicina (poate apărea necroză musculară). Preparatele actuale cu vancomicină sunt mai purificate, reducând considerabil riscul de reacții. Un alt avantaj al vancomicinei este disponibilitatea monitorizării nivelului seric pentru ghidarea terapiei. Teicoplanina nu pătrunde în sistemul nervos central, nici măcar cu meninge inflamat, iar costul său este considerabil mai mare decât cel al vancomicinei. Astfel, teicoplanina a fost rezervată cazurilor de intoleranță severă și incontrolabilă la vancomicină, pacienților fără acces venos, precum și *tratamentelor ambulatorii sau la domiciliu,* unde timpul său de înjumătățire lung permite administrarea medicamentului la fiecare 24 de ore. Există enterococi rezistenți la vancomicină și sensibili la teicoplanină, reprezentând o altă arie de utilizare potențială pentru aceasta din urmă.

Reacțiile la perfuzia cu vancomicină pot fi evitate prin utilizarea de antihistaminice cu 30 până la 40 de minute înainte de perfuzie și prin administrarea perfuziei foarte lent (2 până la 4 ore sau mai mult).

Ambele medicamente sunt cauze potențiale ale febrei, adesea ridicate și fără legătură cu perfuzia medicamentului.

## OXAZOLIDINONE

Acestea sunt antimicrobiene complet sintetice care exercită acțiune bacteriostatică prin inhibarea sintezei proteinelor. Singura oxazolidinonă disponibilă în prezent este linezolid, un medicament cu un spectru de acțiune limitat în esență la coci Gram-pozitivi – inclusiv stafilococi și enterococi rezistenți la glicopeptide – și micobacterii. Pătrunde bine în majoritatea țesuturilor, inclusiv în sistemul nervos central; datele privind penetrarea osoasă sunt controversate. În studiile clinice, a fost echivalentă cu vancomicina în majoritatea situațiilor testate, dar a fost superioară în cazul pneumoniilor cauzate de stafilococi rezistenți la oxacilină, inclusiv la pacienții cu ventilație mecanică; penetrarea pulmonară mai bună a linezolidului comparativ cu vancomicina, în principal

Concentrațiile mari obținute în lichidul epitelial alveolar ar putea explica această constatare. Are o absorbție enterală excelentă, permițând tranziția parenteral-orală. Principala sa limitare este costul ridicat.

## Cloramfenicol și tiamfenicol

Acestea sunt antibiotice cu spectru larg, cu cost redus și cu o biodisponibilitate orală excelentă. Pătrund bine în majoritatea țesuturilor, inclusiv în sistemul nervos central, și sunt eficiente împotriva pneumococilor, enterococilor, streptococilor în general, multor stafilococi, *Shigella, Salmonella,* Haemophilus influenzae, Neisseria, Mycoplasma, Chlamydia și *Legionella.* De asemenea, sunt eficiente împotriva *Listeria,* leptospirelor, rickettsiilor, bacilului difteric, *Bartonella,* treponemelor și *Campylobacterului.* Enterobacteriaceae precum *E. coli, Proteus, Citrobacter și Klebsiella* sunt frecvent sensibile, dar *Serratia este* în general rezistentă. Acestea prezintă o activitate anaerobică excelentă. *Pseudomonas* este în general rezistentă.

Ambele pot provoca anemie, trombocitopenie și leucopenie, în funcție de doză și durata tratamentului. Aplazia măduvei osoase poate apărea la 1 din 25.000 până la 45.000 de pacienți tratați cu cloramfenicol și nu este legată de doză sau de durata tratamentului.

Riscul variază în funcție de calea de administrare, fiind mai mare în cazul administrării orale decât în cazul administrării parenterale; cel mai mic risc apare în cazul administrării sub formă de picături oftalmice. Tiamfenicolul nu a fost asociat cu apariția aplaziei măduvei osoase. La nou-născuți, în special la sugarii prematuri, cloramfenicolul poate provoca o afecțiune numită sindromul bebelușului gri, caracterizată prin colaps cardiovascular, acidoză, hipotermie, vărsături, distensie abdominală și deces, din cauza capacității scăzute de a metaboliza și excreta medicamentul; dacă administrarea de cloramfenicol este absolut necesară la acest tip de pacient, doza trebuie redusă.

## TETRACICLINE

Un grup de antibiotice cu spectru larg, compus din tetraciclină, oxitetraciclină, doxiciclină, minociclină și limeciclină. Acestea sunt eficiente împotriva streptococilor, Haemophilus influenzae, micoplasmelor, chlamydiilor, *Ureaplasma, Azoraxella, Legionella, Brucella, Bartonella, Yersinia, Campylobacter,* vibrionilor, spirochetelor, rickettsiilor *, Nocardia, Actinomyces, Helicobacter pylori, Ehrlichia, Mycobacterium marinum, Mycobacterium fortuitum* și *Plasmodium falciparum.* Minociclina este foarte activă împotriva stafilococilor, inclusiv a tulpinilor rezistente la oxacilină, iar doxiciclina este deosebit de activă împotriva pneumococilor. Tetraciclinele se pot depune în oasele și dinții în curs de dezvoltare, provocând hipoplazie a smalțului și colorare brună a dinților; acestea sunt contraindicate pacienților cu vârsta sub opt ani. Pot apărea reacții de fotosensibilitate, așadar pacienții trebuie să evite expunerea la soare sau să utilizeze creme de protecție solară cu factor de protecție de 15 sau mai mare.

## SISTEME CU NITROIMIDAZOL

Acest grup de antimicrobiene are activitate antiparazitară și antibacteriană și include metronidazol, nimorazol, ornidazol, secnidazol și tinidazol. Benznidazolul face parte, de asemenea, din acest grup, dar prezintă diferențe moleculare, iar utilizarea sa este limitată la tratamentul bolii Chagas. Ceilalți nitroimidazoli sunt foarte similari ca spectru și potență antimicrobiană, acționând împotriva majorității germenilor anaerobi (excepții: *Eubacterium, Propionibacterium, Actinomyces* și lactobacili) și, de asemenea, împotriva protozoarelor, cum ar fi *Entamoeba histolytica, Ciardia lamblia, Trichomonas vaginalis și Balantidium coli.* Activitatea împotriva *Helicobacter pylori este* bună, dar ratele de rezistență au crescut semnificativ. Metronidazolul este medicamentul de primă linie pentru tratamentul colitei pseudomembranoase cauzate de *Clostridium difficile.* Toate componentele grupului...

Acestea prezintă o biodisponibilitate orală excelentă și penetrează foarte bine țesuturile și fluidele corporale. Schemele de dozare, însă, diferă și trebuie consultate în capitolele dedicate fiecărui medicament în parte. Pacienții nu trebuie să consume băuturi alcoolice în timp ce utilizează nitroimidazoli, deoarece aceste medicamente inhibă una dintre etapele metabolismului alcoolului, ducând la acumularea de metaboliți toxici și la efecte adverse semnificative (efect asemănător Antabuse).

## FOSFOMICINĂ

Un antibiotic bactericid, activ împotriva cocilor Gram-pozitivi (inclusiv stafilococi rezistenți la oxacilină și enterococi rezistenți la vancomicină) și cu activitate moderată împotriva bacteriilor Gram-negative, inclusiv *E. coli* și *Pseudomonas aeruginosa.* În Brazilia, este disponibil doar sub formă de fosfomicină trometamol, o sare dezvoltată pentru tratamentul infecțiilor urinare necomplicate.

### NITROFURANTOINĂ

Antiseptic urinar cu activitate excelentă împotriva *E. coli, Enterobacter, Klebsiella,* enterococilor și stafilococilor. *Pseudomonas și Proteus* sunt în general rezistenți. Atinge concentrații terapeutice doar în urină și nu prezintă rezistență încrucișată cu agenții administrați sistemic. Este bine tolerat de copiii cu vârsta peste o lună, dar este contraindicat la nou-născuți, la care poate apărea hemoliză. Principalul său dezavantaj este schema de dozare, care necesită administrare la fiecare 6 ore. Este disponibil doar pentru administrare orală.

### METENAMINĂ

Antiseptic urinar fără activitate intrinsecă, se excretă în urină, unde, la pH acid, se transformă în formaldehidă și amoniac. Formaldehida denaturează proteinele bacteriene, fiind bacteriostatică la concentrații scăzute și bactericidă la concentrații mari. Eficacitatea sa depinde de pH-ul urinar (în mod ideal sub 6) și de timpul de retenție a urinei (sunt necesare cel puțin 2 până la 3 ore pentru a atinge concentrații adecvate de formaldehidă). Utilizarea sa principală este în terapia supresoare cronică la pacienții necateterizați. La copii, este recomandat doar de la vârsta de șase ani.

## ANTIFUNGICE

Ciupercile sunt microorganisme extrem de diferențiate, cu o structură mai complexă decât cea a bacteriilor, conținând ADN înconjurat de o anvelopă nucleară. Segregarea cromozomială are loc în timpul diviziunii celulare, în același mod ca în celulele eucariote, inclusiv în celulele umane. Spre deosebire de bacterii, ciupercile au mitocondrii și reticul endoplasmatic în citoplasmă și steroli în membrana celulară, ceea ce le face din nou similare cu celulele animalelor superioare. Pereții lor celulari sunt realizați dintr-un polimer care rezistă la antibiotice și chiar la acțiunea alcalinilor încălziți. Similitudinea structurală a celulelor fungice cu cele ale mamiferelor și rezistența pereților lor explică de ce există puține antifungice disponibile în prezent și de ce multe sunt considerabil mai toxice decât agenții antibacterieni.

Amfotericina B este un antifungic polienic cu spectru larg și medicamentul de referință pentru tratamentul micozelor invazive. Se leagă de steroli (în principal ergosterol) în membrana celulară a fungilor sensibili, ducând la modificări ale permeabilității (cu pierderea de electroliți și macromolecule) și moarte celulară. Principala sa limitare este apariția unor efecte adverse precum nefrotoxicitatea, hipokaliemia, hipomagneziemia și reacțiile la perfuzie, inclusiv tremor, stare generală de rău și cianoză.

În anii 1990, au apărut așa-numitele formulări lipidice ale amfotericinei B (FLAB), cu scopul de a reduce efectele adverse și de a crește potențialul său terapeutic. În prezent, sunt disponibile trei formulări FLAB: amfotericină B în complex lipidic (ABCL), în dispersie coloidală (ABDC) și amfotericină B liposomală (ABLS). În prima, amfotericină este legată de lanțuri duble lungi de lipide, care sunt responsabile de reducerea toxicității; în a doua, legătura se face cu sulfat de colesteril; iar în a treia, molecula de amfotericină este complet învelită de stratul lipidic al lipozomilor. Tehnologia implicată în producerea acestor formulări FLAB este costisitoare, ceea ce face ca aceste preparate să fie foarte costisitoare. Toate sunt mai puțin nefrotoxice decât amfotericină B convențională, ABCL și în special ABLS prezentând, de asemenea, o reducere a altor efecte adverse. Amfotericină B în dispersie coloidală provoacă mai multe reacții în timpul perfuziei decât forma convențională. Există diferențe farmacocinetice semnificative între aceste preparate

și este, de asemenea, dificil de evaluat semnificația concentrațiilor tisulare din cauza dificultății de separare a substanței active de purtător. Cu metodele actuale, este foarte complicat să încerci să stabilești doze echipotente. În general, se acceptă faptul că biodisponibilitatea amfotericinei lipidice este mai mică decât cea a amfotericinei convenționale, recomandându-se utilizarea unor doze mai mari (de 3 până la 6 ori) pentru a asigura un efect terapeutic.

Aproape toate studiile comparative au demonstrat o eficacitate echivalentă între formulările convenționale cu amfotericină și cele lipidice, deși unele au sugerat superioritatea formulărilor lipozomale față de formulările convenționale în tratamentul empiric al pacienților cu neutropenie febrilă și histoplasmoză la pacienții cu SIDA.

Profilul favorabil de toxicitate și eficacitatea demonstrată a preparatelor lipidice, în special a celor lipozomale, fac utilizarea lor foarte atractivă. Cu toate acestea, costurile extrem de ridicate ale tratamentului împiedică utilizarea lor pe scară largă și necesită criterii foarte clare pentru aplicarea lor. Utilizarea în situații frecvente, cum ar fi neutropenia febrilă persistentă, ar fi intolerabilă pentru sistemul de sănătate. Sunt necesare studii suplimentare pentru a stabili populații specifice de pacienți care ar putea beneficia de aceste prezentări.

MEDICAMENTE IMIDAZOLICE Acest grup de medicamente acționează prin inhibarea sintezei ergosterolului, o componentă esențială a membranei celulare fungice.

Miconazolul *se* utilizează topic, iar utilizarea sa sistemică a fost practic abandonată din cauza toxicității sale. Este activ împotriva tuturor fungilor patogeni și oportuniști, cu excepția *Aspergillus și Phycomycetes.* Rezistența dobândită se dezvoltă rar.

Ketoconazolul are caracteristici favorabile, acționând sistemic după absorbția orală și prezentând mai puține efecte nedorite. Are activitate *in vitro* împotriva majorității dermatofiților, *Candida* sp., *B. dermatitidis, C. immitis, H. capsulatum, P. brasiliensis și C. neoformans,* dar concentrațiile minime inhibitorii variază foarte mult pentru *P. boydii, Aspergillus, Sporothrix și* unele specii de Candida . *C. krusei, Aspergillus și Phycomycetes sunt* rezistente. Ketoconazolul a fost util în tratamentul ambulatoriu al diferitelor micoze (criptococoză non-meningeală, candidoză superficială rezistentă la tratamentul topic, inclusiv esofagită, blastomicoză etc.).
paracoccidioidomicoză, histoplasmoză localizată și cromomicoză, printre altele), dar itraconazolul și fluconazolul l-au înlocuit în majoritatea cazurilor, deoarece sunt mai eficiente și mai puțin toxice.

Fluconazolul *are* un spectru de acțiune similar cu cel al ketoconazolului, dar poate fi activ în infecțiile care nu răspund la ketoconazol. Este disponibil pentru administrare intravenoasă, are o absorbție orală bună, o penetrare excelentă în lichidul cefalorahidian și în creier, un timp de înjumătățire lung și excreție renală. Este la fel de eficient ca amfotericina B în cazurile ușoare de meningită criptococică la pacienții HIV-pozitivi și în candidoză sistemică la pacienții non-neutropenici, inclusiv nou-născuți. De asemenea, este eficient în dermatofitoze, candidoză vaginală și mucoasă (inclusiv esofagită care nu răspunde la ketoconazol) și meningită cauzată de *Coccidioides immitis (unde este* medicamentul de primă linie). Fluconazolul este medicamentul de elecție pentru tratamentul de întreținere al meningitei criptococice, deoarece este eficient, mai practic și mai puțin toxic decât amfotericina B; este, de asemenea, considerat medicamentul de elecție pentru tratamentul infecțiilor tractului urinar cauzate de *Candida* sp. A fost utilizat cu succes în profilaxia infecțiilor fungice la pacienții supuși transplantului de măduvă

osoasă. Beneficiul profilactic în alte situații neutropenice este neclar.

Fluconazolul este eficient în reducerea episoadelor de candidoză orală la pacienții cu HIV și poate fi, de asemenea, eficient în profilaxia primară a criptococozei la această populație de pacienți; cu toate acestea, riscul de a dezvolta rezistență înseamnă că aceste utilizări nu sunt recomandate în mod curent. Profilaxia cu fluconazol la pacienții cu transplant hepatic poate fi benefică pentru pacienții cu risc crescut, cum ar fi în cazurile de retransplantare.

*Itraconazolul* are un spectru de acțiune mai larg decât ketoconazolul și fluconazolul, inclusiv *Aspergillus și Sporothrix.* Poate fi activ împotriva tulpinilor *de Candida* rezistente la acești azoli. Are un timp de înjumătățire lung și o biodisponibilitate orală bună, dar absorbția completă are loc doar în prezența acidului. În histoplasmoză, itraconazolul este eficient în tratarea și prevenirea recurențelor la pacienții imunocompromiși, fiind o alternativă mai practică și mai puțin toxică decât amfotericina B. În histoplasmoza diseminată severă, tendința este de a începe tratamentul cu amfotericină B, trecând la itraconazol după ameliorarea stării pacientului. În blastomicoza nord-americană, este eficient și bine tolerat, fiind considerat medicamentul de elecție. Este activ împotriva *Aspergillus,* dovedindu-se a fi la fel de eficient ca amfotericina B în aspergiloza localizată și invazivă și, de asemenea, combătând ciupercile refractare la aceasta. Majoritatea autorilor preferă să înceapă tratamentul cu amfotericină B în cazurile severe. În paracoccidioidomicoză, itraconazolul este medicamentul de elecție, deoarece produce rezultate în 6 luni echivalente cu cele ale utilizării ketoconazolului timp de 12 până la 18 luni. Este eficient în toate formele de sporotricoză, fiind medicamentul de primă elecție în bolile limfocutanate și extracutanate. Alte indicații includ cromomicoza, coccidioidomicoza non-meningeală, feohifomicoza și pseudoleskeriaza.

Voriconazolul este un triazol cu o excelentă activitate *in vitro* împotriva mai multor specii fungice semnificative clinic, inclusiv unele rezistente la amfotericină B *(Fusarium, Scedosporium)* și fluconazol *(Aspergillus, Cryptococcus neoformans, Candida kruseii și* alte specii de Candida *).* Spectrul său include, de asemenea, *Histoplasma capsulatum, Sporothrix sp, Trichosporon sp, Blastomyces dermatitidis,* agenții feohifomicozei și alte câteva ciuperci, dar activitatea sa împotriva zigomicetelor (printre care se numără agenții mucormicozei) este scăzută. Una dintre cele mai interesante caracteristici ale sale este că are forme de administrare pentru administrare intravenoasă și orală, aceasta din urmă cu o biodisponibilitate excelentă.

Voriconazolul a fost echivalent cu fluconazolul în tratamentul candidozei esofagiene la pacienții imunocompromiși, dar a prezentat o toxicitate mai mare. La copiii cu aspergiloză, scedosporioză și alte micoze invazive care nu au răspuns la alte tratamente sau au fost intoleranți la acestea, rata de răspuns parțial sau complet cu voriconazol a fost de 43%, un rezultat considerat bun. La pacienții neutropenici cu febră persistentă, voriconazolul a fost comparat cu amfotericina lipozomală într-un studiu randomizat, deschis; rezultatele au fost mai bune cu amfotericina în ceea ce privește rezoluția febrei, dar grupul cu voriconazol a prezentat mai puține superinfecții fungice și mai puține efecte adverse. Într-un studiu comparativ deschis, voriconazolul a fost superior amfotericinei B convenționale la doze maxime în tratamentul aspergilozei invazive la pacienții imunocompromiși.

## Echinocandine

Echinocandinele sunt antifungice care acționează prin inhibarea sintezei glucanului, o componentă esențială a peretelui celular. Primul reprezentant disponibil comercial este caspofungina, în timp ce micafungina și anidulafungina, în special prima, se află în stadii

avansate de dezvoltare. Sunt fungicide, dar spectrul lor este relativ îngust, incluzând *Candida sp*. (cu excepția *C. guillermondii)* și *Aspergillus sp*. Activitatea lor împotriva ciupercilor filamentoase este scăzută și neregulată, iar *Cryptococcus neoformans* este rezistent. Deși exercită activitate inhibitorie *in vitro* împotriva *Histoplasma capsulatum,* caspofungina a fost inferioară amfotericinei B în modelele experimentale de infecție cu acest agent patogen. Caspofungina este foarte bine tolerată, iar principalele sale utilizări sunt în tratamentul candidemiei și ca alternativă în aspergiloza invazivă. O caracteristică interesantă este efectul sinergic sau aditiv atunci când caspofungina este combinată cu alte antifungice, cum ar fi amfotericina B, voriconazolul și terbinafina.

## TERBINĂ FINĂ

Terbinafina este un fungicid alilaminic care acționează prin inhibarea epoxidării scualenei, ducând la acumularea acesteia și blocând sinteza ergosterolului. Are un spectru larg de activitate, incluzând ciuperci filamentoase, dimorfice, dematiacee, dermatofite și unele drojdii. Dezvoltat inițial pentru tratamentul

Deși terbinafina nu este utilizată în mod obișnuit pentru micozele superficiale, aceasta a fost utilizată și în tratamentul infecțiilor profunde, fie în monoterapie, fie, mai frecvent, în combinație cu alte antifungice. Există rapoarte care arată rezultate bune în fuzarioza refractară și aspergiloza pulmonară, paracoccidioidomicoză, cromoblastomicoză, histoplasmoză,

este utilizată pentru tratarea pneumocistozei, micetomelor și leishmaniozei cutanate, precum și a sporotricozei, feohifomicozei, maduromicozei și mucormicozei. *In vitro,* terbinafina a demonstrat sinergism cu azolii împotriva agenților patogeni dificil de tratat, cum ar fi **Scedosporium apiospermum* (*Pseudoalescheria boydii*), *Scedosporium prolificans** și **Scopulariopsis brevicaulis*,* precum și împotriva **Aspergillus ** sp. Cu amfotericina B, terbinafina poate prezenta sinergism, indiferență, efect aditiv sau chiar antagonism, în funcție de model și de specia fungică.

Terbinafina este disponibilă pentru administrare topică sau orală și este eficientă în tratarea micozelor superficiale și a unghiilor. Conform Societății Britanice de Micologie Medicală, este medicamentul oral de elecție pentru tratarea onicomicozei cauzate de dermatofiți, rezultând o rată de vindecare de 80-95%. Terbinafina are o activitate scăzută împotriva *Candida albicans și,* prin urmare, nu este potrivită pentru tratarea infecțiilor cauzate de această ciupercă.

## GRISEOFULVINA

Griseofulvinatul *are* o utilizare limitată deoarece spectrul său este restricționat la dermatofiții *Microsporum, Epidermophyton* și *Trichophyton.* Medicamentul este produs de ciuperci din speciile *Penicillium* , iar acțiunea sa este în esență fungistatică prin inhibarea mitozei. Rezistența întâlnită *in vitro* este rar observată în clinică. Este eficient în tratamentul onicomicozei, dar a fost înlocuit de fluconazol, itraconazol și terbinafină, care au scheme de administrare mai convenabile și o eficacitate mai mare. Indicația sa principală este în tratamentul *tinea capitis,* unde este medicamentul de elecție.

# ANTIVIRAL

Medicamentele antivirale au caracteristici unice în comparație cu alte antimicrobiene: virusurile se reproduc intracelular și utilizează frecvent enzime, macromolecule și organite ale gazdei în ciclul lor reproductiv. Aceasta înseamnă că medicamentele antivirale trebuie

să facă o distincție foarte precisă între procesele virale și cele ale gazdei pentru a evita toxicitatea celulară. În plus, testarea sensibilității la medicamentele virale este încă în mare parte limitată la laboratoarele de cercetare și nu are nicio aplicație practică în mediul clinic.

## AMANTADINĂ ȘI RIMANTADINĂ

Acestea sunt eficiente doar împotriva virusului gripal A, fiind eficiente în profilaxia și tratamentul infecțiilor cauzate de acest virus. Rimantadina este în general mai bine tolerată decât amantadina, dar nu este disponibilă în prezent în Brazilia. Datele privind eficacitatea, efectivitatea și siguranța la copii sunt mai limitate decât la adulți, dar amantadina este aprobată atât pentru profilaxia, cât și pentru tratamentul gripei A la ambele grupe de vârstă.

## ZANAMIVIR ȘI OSELTAMIVIR

Aceștia sunt inhibitori de neuraminidază, o enzimă esențială pentru replicarea virusurilor gripale A și B. Sunt eficienți în profilaxia și tratamentul gripei, inclusiv al virusurilor rezistente la amantadină și rimantadină. Există puține date privind utilizarea lor la copii și sunt aprobați doar pentru pacienții cu vârsta de peste șapte ani. În Brazilia este disponibil în prezent doar oseltamivir.

## RIBAVIRINĂ

Ribavirina este un analog nucleozidic sintetic care, *in vitro,* inhibă diverse virusuri ARN și ADN. Mecanismul său de acțiune nu este clar definit și poate diferi pentru diferite virusuri. Este activă împotriva virusului sincițial respirator (VSR), fiind eficientă atunci când este administrată prin inhalare la sugarii cu bronșiolită cauzată de acest virus. Există rapoarte despre tratamentul cu succes al pacienților imunocompromiși cu infecție respiratorie cu VSR.

La pacienții cu infecție cronică cu virusul hepatitei C, ribavirina se administrează oral, în combinație cu interferon alfa. Alte utilizări includ tratamentul hantavirusurilor, febrei Lassa, febrei hemoragice argentiniene și febrei hemoragice Crimeea-Congo.

## PLECONARIL

Este un medicament activ *in vitro* împotriva a peste 90% dintre enterovirusurile cunoscute și a aproximativ 80% dintre rinovirusuri. A fost utilizat cu succes în tratamentul meningitei enterovirale și a demonstrat eficacitate în răcelile cu rinovirus; niciuna dintre aceste utilizări nu a fost aprobată până în prezent. Datele privind utilizarea sa la copii sunt foarte limitate.

## Aciclovir și valaciclovir

Aciclovirul inhibă replicarea virusurilor herpes simplex (HSV) 1 și 2 și a virusului varicelo-zosterian. Acesta prezintă o activitate minimă împotriva citomegalovirusului (CMV); studiile sugerează că aciclovirul ar putea fi eficient în profilaxia infecțiilor cu CMV la pacienții imunocompromiși. Aciclovirul are, de asemenea, o activitate redusă împotriva virusului Epstein-Barr, dar este ineficient în gestionarea infecțiilor cauzate de acest agent. Valaciclovirul este un ester (promedicament) al aciclovirului, cu mai multe avantaje farmacocinetice: se absoarbe mai bine, atinge niveluri serice mai ridicate și poate fi administrat de 2 sau 3 ori pe zi (comparativ cu 5 ori pe zi pentru aciclovir).

Aciclovirul este disponibil pentru administrare orală, parenterală și topic; valaciclovirul este disponibil doar pentru administrare orală. Acestea sunt utilizate în principal pentru tratamentul și profilaxia infecțiilor genitale cauzate de virusul herpes simplex, encefalita herpetică și infecțiile severe cu varicelo-zoster.

## GANCICLOVIR ȘI VALGANCICLOVIR

Ganciclovirul este un analog al aciclovirului, deși cu o activitate mult mai mare împotriva CMV. De asemenea, prezintă activitate împotriva virusurilor herpes simplex și varicelo-zoster, dar în aceste cazuri se preferă aciclovirul, care este mai puțin toxic. Are o activitate redusă, *in vitro,* împotriva virusului Epstein-Barr. Principalele sale utilizări sunt prevenirea și tratamentul infecțiilor cu CAAV la persoanele imunocompromise. Este disponibil pentru administrare parenterală și orală, dar ultima formulare a fost înlocuită de valganciclovir. Principalul efect advers este supresia măduvei osoase, în principal neutropenia, care poate fi profundă și prelungită.

Valganciclovirul este un promedicament al ganciclovirului, cu biodisponibilitate orală bună.

## FAMCICLOVIR ȘI PENCICLOVIR

Famciclovirul este un promedicament al penciclovirului. Spectrul său este similar cu cel al aciclovirului, dar include și virusul hepatitei B. Famciclovirul se absoarbe foarte bine pe cale orală, iar principalele sale utilizări sunt în tratamentul și prevenirea infecțiilor genitale cu HSV, în tratamentul herpesului zoster la pacienții imunocompetenți și imunocompromiși și în infecțiile mucocutanate cu HSV la pacienții HIV-pozitivi. Penciclovirul sub formă de cremă 1% reduce durata semnelor și simptomelor de herpes labial la pacienții imunocompetenți.

## CIDOFOVIR

Este un analog nucleotidic al citozinei, activ împotriva mai multor virusuri ADN: HSV, herpesvirusuri umane 6 și 8, poliomavirus, papilomavirus și poxvirusuri, inclusiv variolă și vaccinia. Este activ împotriva infecțiilor cu HSV rezistent la aciclovir și AVN1 rezistente la ganciclovir. Are o biodisponibilitate orală scăzută și se administrează intravenos. Utilizarea sa principală este în tratamentul infecțiilor cu AVN1, în special retinita care nu răspunde la alte antivirale. Timpul de înjumătățire este foarte lung, permițând administrarea săptămânală (primele 2 săptămâni de tratament) sau la fiecare 2 săptămâni (tratament de întreținere). Aplicarea intravitroasă a cidofovirului a fost utilizată pentru tratamentul retinitei, dar prezintă o toxicitate considerabilă.

Cidofovirul intravenos este studiat pentru tratamentul encefalopatiei multifocale progresive și al sarcomului Kaposi. Administrarea topica a demonstrat eficacitate în gestionarea leziunilor anogenitale cauzate de papilomavirus, iar o formulă oftalmică este în curs de dezvoltare pentru tratamentul conjunctivitei cu adenovirus.

Există rapoarte despre eficacitatea cidofovirului intravenos sau topic în gestionarea leziunilor mucocutanate cauzate de HSV rezistent la aciclovir.

Cidofovirul este foarte toxic și poate provoca leziuni tubulare renale, neutropenie și erupții cutanate. Aplicarea topică poate provoca iritații locale.

## FOMIVIRSEN

Este un oligonucleotid antisens care inhibă replicarea celulelor AVN12, inclusiv a tulpinilor rezistente la ganciclovir, foscarnet și cidofovir. Este aprobat pentru utilizare intraoculară în tratamentul retinitei AVN1 refractare la tratamente alternative. Toxicitatea majoră este inflamația oculară, inclusiv vitrită și irită, care răspund de obicei la aplicarea topică a corticosteroizilor.

## FOSCARNET

Foscarnetul este un inhibitor puternic al replicării herpesvirusurilor, inclusiv al tulpinilor rezistente la aciclovir și ganciclovir. Este disponibil numai pentru administrare intravenoasă și

Principala sa utilizare este în tratamentul retinitei cu CMV la pacienții cu HIV și al infecțiilor mucocutanate cu HSV rezistente la aciclovir. Poate fi utilizat și în infecțiile severe cu varicelo-zoster care nu răspund la aciclovir. Principalele sale efecte adverse sunt nefrotoxicitatea și tulburările electrolitice.

Foscarnetul prezintă o bună activitate anti-HIV *in vitro,* dar această utilizare nu a fost încă dezvoltată.

## LAMIVUDINĂ

Lamivudina, un analog nucleozidic utilizat în principal pentru tratarea infecției cu HIV, prezintă, de asemenea, activitate împotriva virusului hepatitei B (VHB) și este aprobată pentru tratamentul pacienților cu infecție cronică cu hepatită B. Deoarece rezistența apare în aproximativ 24% din cazurile de monoterapie, lamivudina este testată în scheme antivirale combinate pentru tratamentul hepatitei cronice B. Lamivudina a fost, de asemenea, utilizată cu succes în prevenirea sau suprimarea VHB după transplantul hepatic.

## TENOFOVIR

Analog nucleotidic cu activitate împotriva retrovirusurilor și VHB. În prezent, este aprobat doar pentru tratamentul infecției cu HIV, dar utilizarea sa trebuie luată în considerare cu tărie în cazurile de co-infecție VHB-HIV. Există raportări privind eficacitatea tenofovirului la pacienții cu eșec anterior atât la lamivudină, cât și la adefovir. În mod similar, date limitate sugerează că asocierea lamivudinei cu tenofovir este extrem de eficientă în gestionarea infecției cu VHB la pacienții HIV-pozitivi.

## ADEFOVIR

Adefovir dipivoxil este un analog nucleozidic aciclic activ împotriva HIV, VHB, VHS și CAAV. Administrat oral, adefovirul este eficient în tratarea hepatitei cronice B, chiar și la pacienții cu virus rezistent la lamivudină. Principalul său efect advers este nefrotoxicitatea, care nu este de obicei semnificativă la dozele utilizate pentru tratarea hepatitei B, dar îi limitează utilizarea în gestionarea pacienților cu HIV, care necesită doze de 3 până la 12 ori mai mari.

## emtricitabină

Este un derivat fluorurat al lamivudinei, cu activitate antivirală similară. Nu este activ împotriva virusurilor rezistente la lamivudină. În prezent, este aprobat doar pentru tratamentul infecției cu HIV.

# INTERFERONI

Interferonii sunt citokine cu activitate antivirală, imunomodulatoare și antiproliferativă. Aceștia sunt utilizați în tratamentul hepatitei cronice B și C (în acest ultim caz în combinație cu ribavirină) și în gestionarea verucilor genitale cauzate de papilomavirusul uman (utilizare sistemică sau intralezională). În toate aceste cazuri,

Răspunsul este mult redus la pacienții imunocompromiși. Disponibili doar sub formă

injectabilă, interferonii au o rată ridicată de efecte adverse, care includ febră, frisoane, dureri musculare, oboseală, leucopenie și neurotoxicitate (manifestată în principal prin somnolență și confuzie).

## ANTIRETROVIRALE

Prin convenție, termenul antiretrovirale (ARV) indică grupul de medicamente cu activitate specifică împotriva virusului imunodeficienței umane (HIV). Este o familie relativ nouă de medicamente, zidovudina (ZDV) fiind cel mai vechi reprezentant al clasei (utilizare clinică din 1987). Așa cum era de așteptat, din cauza perioadei scurte de utilizare, aceste medicamente pot fi asociate cu evenimente adverse încă nedescrise și care vor apărea abia după o experiență clinică mai prelungită. Monoterapia împotriva HIV este contraindicată; medicamentele trebuie utilizate în combinație, deoarece prezintă o acțiune sinergică și împiedică dezvoltarea rezistenței la HIV, crescând astfel eficacitatea tratamentului. Medicamentele antiretrovirale (ARV) sunt împărțite în funcție de mecanismul lor de acțiune împotriva HIV.

Terapia antiretrovirală este complexă, necesitând o evaluare amănunțită a fiecărui pacient și o planificare atentă înainte de începerea tratamentului. Rezistența este o problemă semnificativă, iar opțiunile de tratament trebuie să țină cont de faptul dacă anumite scheme terapeutice vor limita sau nu alegerile viitoare. În acest capitol, vom menționa doar medicamentele disponibile și mecanismele lor de acțiune. Pentru detalii, consultați Ghidul de tratament clinic pentru infecția cu HIV la copii, distribuit de Ministerul Sănătății și actualizat periodic.

### INHIBITORI AI TRANSCRIPTAZEI INVERSE ANALOGI NUCLEOSIDICI (NRTI)

Acestea au fost primele medicamente disponibile pentru tratamentul HIV. Activitatea lor antivirală depinde de o serie de fosforilări intracelulare. NRTI-urile sunt inhibitori potenți ai enzimei transcriptază inversă, care este responsabilă de transcripția ARN-ului viral HIV în ADN-ul celulei. Sunt disponibile zidovudina, stavudina, lamivudina, didanozina, abacavirul, zalcitabina și emtricitabina, dar nu există experiență cu aceasta din urmă în pediatrie.

### Analogi ai inhibitorilor de transcriptază inversă de nucleotide

Acestea acționează similar cu NRTI-urile, iar până în prezent doar tenofovirul este aprobat. Nu există experiență în pediatrie.

### INHIBITORI NON-ANALOGI AI TRANSCRIPTAZEI INVERSE NUCLEOSIDE (ITRNN)

Această clasă de medicamente inhibă transcriptaza inversă acționând asupra situsului catalitic al acestei enzime. Sunt disponibile nevirapina, efavirenzul și delavirdina, dar utilizarea acesteia din urmă a fost redusă din cauza caracteristicilor nefavorabile ale medicamentului.

### INHIBITORI DE PROTEAZĂ

Inhibitorii de protează sunt antiretrovirale puternice, care vizează HIV atât în celulele infectate cronic, cât și în cele acute, acționând asupra scindării proteazei. Sunt disponibile amprenavir, fosamprenavir, atazanavir, indinavir, saquinavir, ritonavir, nelfinavir și lopinavir/ritonavir. Experiența cu atazanavir și fosamprenavir este limitată în pediatrie.

## INHIBITORI DE FUZIUNE

Acestea interferează cu fuziunea anvelopei virale cu celulele gazdă. Enfuvirtida, singurul membru disponibil din această clasă, este o peptidă sintetică cu 36 de aminoacizi, disponibilă doar pentru administrare parenterală. Experiența în pediatrie este limitată.

# REFERINȚE


Baden L, Dolin R. Chimioterapie antivirală, excluzând medicamentele antiretrovirale. În: Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Jameson J, editori. Harrison's Principles of Internal Medicine. Ediția a 16-a. New York: McGraw-Hill; 2005. Capitolul 162, pp. 1027-35.

Barros EG, Machado ARL, Bittencourt H, Caramori MLA, editori. Antimicrobiene: o referință rapidă. a 3-a ed. Porto Alegre: Artmed; 2001.

De Clercq E. Medicamente antivirale în uz clinic curent. J Clin Virol 2004; 30: 115-33.

Brazilia. Ministerul Sănătății. Ghid clinic de tratament pentru infecția cu HIV la copii. Brasília; 2004. Fauci A, Lane HC. Boala cu virusul imunodeficienței umane: SIDA și tulburări înrudite. În: Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Jameson J (editori). Principiile de medicină internă ale lui Harrison. Ediția a 16-a. New York: McGraw-Hill; 2005. Capitolul 173, pp. 1071-139.

Machado ARL. Aminoglicozide. În: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, editori. Farmacologie clinică. a 3-a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. Capitolul 31, p. 3, 77-81.

Machado ARL. Antifungice. În: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, editori. Farmacologie clinică. a 3-a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. Capitolul 38, p. 431-49.

Machado ARL. Fluorochinolone. În: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, editori. Farmacologie clinică. a 3-a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. Capitolul 32, p. 382-91.

Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editori. Principii și practică în bolile infecțioase. Ediția a 6-a. Elsevier; 2005. Capitolele 16-39, p. 242-562.

Reese RE, Betts R. Utilizarea antibioticelor. În: Betts R, Chapman S, Penn R, editori. Reese și Betts: o abordare practică a bolilor infecțioase. Ediția a 5-a. Philadelphia: Lippincott Williams și Wilkins; 2003. Capitolul 27 p. 969-1153.

Silva CLO, Silva MMG, Lerner M. Infecția cu HIV la copii. În: Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani ERJ, editori. Medicină ambulatorie: ghiduri de asistență medicală primară bazate pe dovezi. Ediția a 3-a. Porto Alegre: Artmed; 2004. Capitolul 158, pp. 1440-7.

# Antimicrobiene de la A la Z

ADÃO MACHADO

ELVINO BARROS

## ABACAVIR

**Clasă:** antiretroviral.

**Prezentări.** Comprimate a 300 mg, soluție orală 20 mg/ml.

**Spectru.** Activ împotriva HIV 1 și 2 și a virusului hepatitei B.

**UTILIZARE principală:** Tratamentul infecției cu HIV.

**Doze uzuale:** 8 mg/kg/doză la fiecare 12 ore, maxim 300 mg/doză. Adulți: 300 mg la fiecare 12 ore.

**Ajustarea funcției renale.** Probabil inutilă, deoarece metabolismul este hepatic.

**Terapie de substituție în dializă.** Date indisponibile. Probabil inutilă.

**Reacții adverse.** Reacție *de hipersensibilitate* (2 până la 5%), pacientul prezentând inițial febră, stare generală de rău și greață; ulterior, pot apărea vărsături și apariția unei *erupții morbiforme* ; tratamentul trebuie întrerupt, iar reintroducerea medicamentului este interzisă, deoarece noua reacție poate fi fatală. Insomnie, febră, cefalee, stare generală de rău. Creștere ușoară a glicemiei (în special la copii). Greață, vărsături, diaree, anorexie; pancreatită (rară). Hipertrigliceridemie, acidoză lactică, redistribuirea grăsimii corporale, astenie, dureri musculo-scheletice, tuse.

**Interacțiuni.** Alcoolul crește semnificativ concentrațiile serice de abacavir. Abacavirul crește clearance-ul metadonei cu 22%, astfel încât unii pacienți pot necesita o creștere a dozei.

**Sarcina și alăptare.** Categoria de risc C în timpul sarcinii. Datele privind alăptarea nu sunt disponibile.

**Observații.** Aceasta poate fi o opțiune pentru inițierea tratamentului cu alte 2 NRTI-uri sau poate fi încercată în cazurile de eșec terapeutic, în special fără utilizarea prealabilă a ZDV (probabil nu va funcționa în cazurile de rezistență de grad înalt la ZDV, dar ar trebui încercată dacă nu există altă opțiune).

## Aciclovir

**Clasă:** antivirală.

**Prezentări.** Comprimate conținând 200 sau 400 mg, flacon conținând 250 mg.

**Spectru.** Virusul herpes simplex (HSV) tipurile 1 și 2 și varicelă-zoster.

**Utilizări principale:** Infecții herpetice, zoster și varicelă. Profilaxia infecțiilor cu herpes și citomegalovirus (CMV) la pacienții transplantați.

**Doze uzuale. Adulți și copii, administrare orală:** *Herpes simplex genital, prima infecție:* 1000 mg/zi în 5 doze sau 1200 mg/zi în 3 doze, timp de 7 până la 10 zile. Doza maximă la copii: 80 mg/kg/zi în 3 până la 5 administrări. *Recurența herpesului genital:* 1000 mg/zi în 5 doze sau 1200 mg/zi în 3 doze sau 1600 mg/zi în 2 doze timp de 5 zile; maxim 80 mg/kg/zi; *supresia herpesului genital recurent:* 800 până la 1000 mg/zi în 2 până la 5 doze, maxim 80 mg/kg/zi; *HSV la persoanele imunocompromise:* 1000 mg/zi în 3 până la 5 doze, timp de 7 până la 14 zile; maxim 80 mg/kg/zi; *Profilaxie la persoanele imunocompromise seropozitive pentru HSV:* 600 până la 1.000 mg/zi în 3 până la 5 doze, în perioada de risc, doza maximă de 80 mg/kg/zi; *zona zoster la persoanele imunocompetente:* 4.000 mg/zi în 5 doze, timp de 5 până la 7 zile, maxim de 80 mg/kg/zi; *zona zoster la persoanele imunocompromise:* copii, 250 până la 600 mg/m² / doză, de 4 până la 5 ori pe zi; adulți, 800 mg, de 5 ori pe zi, timp de 7 până la 10 zile. Profilaxie: 400 mg, de 5 ori pe zi; *varicelă la persoanele imunocompetente:* 80 mg/kg/zi în 4 doze, timp de 5 zile - se începe în decurs de 24 de ore de la debutul erupției cutanate; *Profilaxia citomegalovirusului la persoanele imunocompromise:* 800 până la 3.200 mg/zi în 1 până la 4 doze, în perioada de risc. Maxim 80 mg/kg/zi. **Sugari prematuri cu HSV, intravenos:** 20 mg/kg/zi, la fiecare 12 ore, timp de 14 până la 21 de zile. **Nou-născuți cu HSV:** 60 mg/kg/zi în 3 doze, timp de 21 de zile. **Copii și adulți, intravenos** (doza pentru persoanele obeze trebuie să se bazeze pe greutatea ideală): *infecție cu HSV:* 750 mg/m² / zi sau 15 mg/kg/zi în 3 doze, timp de 5 până la 7 zile; *HSV la persoanele imunocompromise:* copii < un an, 15 până la 30 mg/kg/zi în 3 doze, timp de 7 până la 14 zile; Pentru copiii cu vârsta peste un an, 750 până la 1.500 mg/m² / zi sau 15 până la 30 mg/kg/zi în 3 doze, timp de 7 până la 14 zile; *profilaxie la persoanele imunocompromise seropozitive pentru HSV:* 750 mg/m² / zi, la fiecare 8 ore în perioada de risc; *encefalită HSV:* 1.500 mg/m² / zi sau 30 mg/kg/zi, la fiecare 8 ore, timp de 14 până la 21 de zile; *varicelă sau zona zoster la persoanele imunocompromise sau zona zoster la persoanele imunocompetente:* copii < 1 an, 30 mg/kg/zi la fiecare 8 ore, timp de 7 până la 10 zile; peste 1 an, 1.500 mg/m² / zi sau 30 mg/kg/zi, la fiecare 8 ore, timp de 7 până la 10 zile; *Profilaxia cu CMV la pacienții imunocompromiși:* 1.500 mg/m² / zi, la fiecare 8 ore, în perioada de risc; *profilaxia în transplantul autolog de măduvă osoasă (TMO) pentru pacienții seropozitivi pentru HSV:* 750 mg/m² / zi în 3 doze; *profilaxia cu TMO pentru pacienții seropozitivi pentru CMV:* 1.500 mg/m² / zi, la fiecare 8 ore.

**Stabilitate.** Soluția reconstituită este stabilă timp de 12 ore la temperatura camerei, iar soluțiile diluate sunt stabile până la 24 de ore la temperatura camerei.

**Incompatibilități.** Apă bacteriostatică, derivați din sânge și alte soluții proteice și coloidale, diltiazem, dobutamină, dopamină, idarubicină, meperidină, morfină.

**Mod de administrare.** Perfuzie intravenoasă: se reconstituie pulberea cu 10 ml de apă distilată și se diluează soluția inițială cu soluție salină fiziologică, soluție de glucoză, soluție

salină de glucoză sau soluție Ringer lactat, respectând o concentrație finală de 2,5 până la 7 mg/ml. Pentru pacienții cu restricție de lichide, se poate utiliza o concentrație maximă de 10 mg/ml.

**Ajustați în funcție de funcția renală.** Nou-născuți, intravenos: Creatinină 0,8 până la 1,1, 20 mg/kg/doză la fiecare 12 ore; creatinină 1,2 până la 1,5, 20 mg/kg la fiecare 24 ore; creatinină > 1,5, 10 mg/kg la fiecare 24 ore. Copii de la șase luni și adulți, oral:

| Doza obișnuită | DCE (mL/minut) | Doză ajustată |
|---|---|---|
| 200 mg, de 5 ori pe zi | < 10 | 200 mg la fiecare 12 ore |
| 800 mg, de 5 ori pe zi | 10-25 < 10 | 800 mg la fiecare 8 ore |
| | | 800 mg la fiecare |

IV: DCE 25 până la 50 ml/minut: doză normală, la fiecare 12 ore; DCE 10 până la 25, doză normală, la fiecare 24 ore; DCE < 10 ml/minut, jumătate din doza obișnuită, la fiecare 24 ore.

**Terapie de substituție în dializă (adulți).** Doză de 5 mg/kg după hemodializă. În dializa peritoneală ambulatorie continuă, se utilizează 2,5 mg/kg la fiecare 24 de ore.

**Reacții adverse:** Flebită, erupții cutanate, transpirații, hematurie, hipotensiune arterială, cefalee, greață și vărsături. Encefalopatie, letargie, confuzie, tremor, confuzie, halucinații, delir, sindrom extrapiramidal, convulsii sau comă (asociate cu insuficiență renală și niveluri serice crescute, reversibile la întreruperea administrării medicamentului). Disfuncție renală: Perfuzia intravenoasă rapidă poate provoca insuficiență renală acută.

**Interacțiuni.** Crește efectul meperidinei și metotrexatului; probenecidul crește toxicitatea aciclovirului.

**Sarcina și alăptare.** Risc categoria C în timpul sarcinii. Probabil sigur în timpul alăptării.

**Observații:** Atinge niveluri în lichidul cefalorahidian echivalente cu 50% din nivelul seric.

## ACID NALIDIXIC

**Clasă:** chinolone nefluorinate.

**Prezentări.** Comprimate a 500 mg și suspensie a 250 mg/5 ml.

**Spectru.** Bactericid împotriva bacteriilor Gram-negative din tractul urinar, cum ar fi *Escherichia coli, Proteus* sp, *Klebsiella* sp și *Enterobacter sp.* Pseudomonas sp sunt rezistente. Ușor activ împotriva bacteriilor Gram-pozitive. Activ împotriva *Shigella sp* .

**Utilizări principale:** Infecții urinare necomplicate. Eficient în *shigeloză.*

**Doze uzuale.** Nu trebuie utilizat la copii cu vârsta sub trei luni. Doza uzuală este de 55 mg/kg pe zi, împărțită la fiecare 6 ore, timp de 5 zile în cazul *shigelozei* sau timp de 7 până la 10 zile în cazul infecțiilor tractului urinar. Doza maximă de 1 g la fiecare 6 ore. Pentru profilaxia infecțiilor tractului urinar, 30 mg/kg/zi în 2 administrări. Adulți, tratamentul infecțiilor tractului urinar: 1 g la fiecare 6 ore. Profilaxie: 1 g la fiecare 12 ore.

**Mod de administrare.** Poate fi administrat cu alimente pentru a reduce efectele gastrointestinale.

**Ajustarea funcției renale (adulți)**

| DCE (mL/min) | > 50 | 10-50 | < 10 |
|---|---|---|---|
| Interval (h) | 100 | Nu este recomandat | Nu este recomandat |

**Terapie de substituție în timpul dializei.** Nu este recomandată pacienților cu insuficiență renală.

**Reacții adverse:** Greață, vărsături, dureri abdominale, colestază; prurit, urticarie, fotosensibilitate, eozinofilie, febră, cefalee, somnolență, stare generală de rău, amețeli, tulburări de vedere, astenie și mialgie. Convulsii pot apărea la persoanele cu boli cerebrovasculare, parkinsonism sau epilepsie. Pot apărea trombocitopenie, leucopenie și anemie hemolitică. În caz de supradozaj, poate apărea acidoză metabolică.

**Interacțiuni.** Informații indisponibile.

**Sarcină și alăptare.** Nu este recomandat în timpul sarcinii. Sigur în timpul alăptării.

**Notă:** Chinolonele provoacă eroziunea plăcilor de creștere la animalele de laborator, dar acest efect nu a fost observat la om.

## ACID PARA-AMINOSALICIC (PAS)

**Clasă:** tuberculostatică.

**Prezentare.** Nu este destinat vânzării, este distribuit doar de către Unitățile Sanitare ale Departamentului de Sănătate. PAS - comprimate de 1 g.

**Spectru.** Bacteriostatic împotriva *Aycobacterium tuberculosis.* Majoritatea micobacteriilor non-tuberculoase nu sunt inhibate de medicament.

**Utilizări principale.** Agent de linia a doua. Importanța sa în gestionarea formelor pulmonare și extrapulmonare de tuberculoză a scăzut progresiv.

**Doze uzuale:** 150 până la 300 mg/kg/zi, împărțite în 3 până la 4 doze. Adulți: 150 mg/kg zilnic, la fiecare 8 sau 12 ore. Doza maximă de 12 g pe zi.

**Mod de administrare.** Se administrează în timpul meselor pentru a reduce iritația gastrică. **Se ajustează doza în funcție de funcția renală.** Nu se recomandă pacienților cu insuficiență renală. **Reacții adverse.** Incidență de 10 până la 30%. Greață, vărsături, anorexie, durere epigastrică și diaree. Pacienții cu ulcer peptic au o toleranță slabă la medicament. Reacții de hipersensibilitate la 5 până la 10% dintre pacienți. Stare de rău, febră, dureri articulare, dureri în gât, erupții cutanate, modificări hematologice (leucopenie, agranulocitoză, eozinofilie, limfocitoză, sindrom de mononucleoză atipică, trombocitopenie, anemie hemolitică acută) și sindrom Loeffler.

**Interacțiuni.** Probenecidul scade excreția renală a acestui agent.

## ALBENDAZOL

**Clasă:** antiparazitar.

**Prezentări.** Comprimate conținând 400 mg; suspensie orală cu 10 ml (40 mg/ml).

**Spectru.** Helminți intestinali (inclusiv *Ascaris lumbricoides, Trichuris trichiura* și *Ancylostoma sp),* chisturi *Echinococcus sp* (hidatidoză) și *Taenia sp,* inclusiv neurocisticercoză. De asemenea, activ împotriva *Microsporidium sp (Enterocytozoon bieneusi* și *Septata intestinalis).*

**UTILIZĂRI principale.** Teniază, cisticercoză, hidatidoză, ascaridioză, anchilostoză, trichuriază, strongiloidiază și microsporidioză.

**Doze uzuale.** *Neurocisticercoză:* < 60 kg: 15 mg/kg/zi, în 2 doze, maxim 800 mg/zi, timp de 8 până la 30 de zile; > 60 kg: 400 mg, de două ori pe zi, timp de 8 până la 30 de zile. *Hidatidoză:* < 60 kg: 15 mg/kg/zi, în 2 doze, maxim 800 mg/zi, timp de 1 până la 6 luni; > 60 kg: 400 mg, de două ori pe zi, timp de 1 până la 6 luni. *Helmintiază intestinală:* 400 mg într-o singură doză; se repetă peste 2 săptămâni pentru enterobioză. *Capilariază:* 400 mg, o dată pe zi, timp de 10 zile. *Filarioză:* 400 mg, de două ori pe zi, timp de 10 zile. *Trichinoză:* 400 mg, de două ori pe zi, timp de 8 până la 14 zile. *Larvă migratoare cutanată:* 400 mg, o dată pe zi, timp de 3 zile. *Larvă migratoare viscerală:* 400 mg, de două ori pe zi, timp de 5 zile. Adulți: *helmințiază intestinală:* 400 mg, doză unică, oral; *hidatidoză,* cicluri a câte 10 mg/kg zilnic, oral, divizate la fiecare 8 ore, timp de 28 de zile, cu un interval de 2 săptămâni (până la 5 cicluri); *neurocisticercoză,* 15 mg/kg zilnic, în 3 doze, oral, timp de 30 de zile; *microsporidioză,* 200 până la 400 mg, oral, la fiecare 12 ore, timp de 1 lună. *Ciardiază,* 400 mg/zi, timp de 5 zile.

**Ajustarea funcției renale:** Nu este necesară.

**Terapie de substituție în timpul dializei.** Nu este necesară.

**Reacții adverse.** În doză unică, este în general bine tolerat. În cazul utilizării prelungite, pot apărea hepatită și icter obstructiv, care sunt reversibile la întreruperea tratamentului.

**Interacțiuni.** Dexametazona, cimetidina și praziquantelul cresc concentrațiile serice ale metabolitului activ al albendazolului.

**Sarcina și alăptare.** Categoria de risc C în timpul sarcinii. Nu sunt disponibile informații privind alăptarea.

## AMANTADINĂ

**Clasă:** antivirală.

**Prezentare.** Comprimate conținând 100 mg.

**Spectru. Acționează specific împotriva** virusului *gripal A.*

**UTILIZARE principală:** Infecții cauzate de *virusul gripal A.*

**Doze uzuale.** 1 până la 9 ani: 5 mg/kg/zi, în 1 până la 2 doze, maxim 150 mg/zi; peste nouă ani și adulți: 100 mg la fiecare 12 ore sau 200 mg la fiecare 24 de ore.

**Ajustarea funcției renale**

| | | | |
|---|---|---|---|
| DCE (mL/min) | 30-50 | 15-29 | < 15 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Doză | 100 mg/zi<br>100 mg | la fiecare 48 de ore | 200 mg<br>la fiecare 7 zile |

**Terapie de substituție în timpul dializei.** Nu este necesară.

**Reacții adverse.** În caz de supradozaj, pot apărea xerostomie, midriază, psihoză toxică și retenție urinară. De asemenea, pot apărea nervozitate, amețeli, dificultăți de concentrare, insomnie, greață și anorexie. Pot apărea modificări psihiatrice la pacienții cu boala Parkinson și exacerbări psihotice la pacienții cu schizofrenie. Dozele peste 1 g pot fi fatale.

**Interacțiuni.** Anticolinergice: halucinații, confuzie mentală, coșmaruri; antihistaminicele cresc toxicitatea la nivelul sistemului nervos central.

**Sarcina și alăptare.** Categoria de risc C în timpul sarcinii. Nu sunt disponibile informații privind alăptarea.

## AMIKACINĂ

**Clasă:** aminoglicozidă.

**Prezentări.** Flacon conținând 100, 250, 500 și 1.000 mg.

**Spectru.** Bacilii gram-negativi aerobi, cum ar fi *Serraba* sp, *Proteus* sp, *Pseudomonas sp , Klebsiella sp, Enterobacter sp, E. coli, Acinetobacter sp.* Mycobacteria și *Nocardia asteroides* sunt, de asemenea, sensibili.

**Utilizări principale.** Infecții cauzate de microorganisme rezistente la alte aminoglicozide. Tratamentul *infecțiilor cu N. asteroides și* micobacterioze (în combinație cu alte medicamente).

**Doze uzuale:** 15 până la 22,5 mg/kg pe zi, divizate la fiecare 8 ore sau ca doză unică zilnică, intravenos sau intramuscular, maxim 1,5 g/zi. Dacă se utilizează doze fracționate, se aplică o doză de încărcare de 7,5 până la 15 mg/kg. În fibroza chistică, se utilizează 30 până la 40 mg/kg pe zi, divizate la fiecare 8 ore, deoarece există o scădere a timpului de înjumătățire plasmatică; se poate utiliza și o doză unică zilnică.

< 1 săptămână

> 1 săptămână < 1 lună

> 1 lună

| Greutate | Doza |
|---|---|
| | 15 mg/zi, la fiecare |
| < 2 kg | 12 ore |
| > 2 kg | 20 mg/kg/zi, la |
| | 30 mg/kg/zi, la |
| | 20 mg/kg/zi, la |

**Stabilitate.** Soluții

Soluțiile diluate sunt stabile

ore la temperatura camerei sau timp de 48 de ore la frigider.

**Incompatibilități.** Alopurinol, aminofilină, amfotericină B, cefalosporine, clorură de potasiu, dexametazonă, eritromicină, fenitoină, heparină, peniciline și tiopental.

**Mod de administrare.** Poate fi utilizat intramuscular. Pentru administrare intravenoasă, se recomandă perfuzia, utilizând ca diluanți soluție salină fiziologică, soluție de glucoză sau soluție salină de glucoză, respectând o concentrație între 2,5 și 5 mg/ml. Se perfuzează timp de 30 până la 60 de minute.

**Ajustați doza în funcție de funcția renală.** Doza de încărcare este de 5 până la 7,5 mg/kg, ajustând dozele ulterioare în funcție de nivelurile serice. Dacă concentrația serică nu poate fi măsurată, se poate utiliza următorul tabel (adulți):

| DCE (mL/min) | > 50 | 10-50 | < 10 |
|---|---|---|---|
| Interval (h) | 24.12 | 24/48 | 48/72 |

**Terapie de substituție în dializă.** Doză suplimentară după hemodializă sau dializă peritoneală.

**Reacții adverse.** Nefrotoxicitate (mai puțin frecventă în schemele de administrare unică pe zi); ototoxicitate, predominant cohleară, cu scăderea auzului, în principal pentru frecvențe înalte; bloc neuromuscular, mai pronunțat în cazul utilizării intrapleurale sau intraperitoneale și la pacienții cu *miastenie gravis* sau sub efectul altor agenți neuromusculari sau anestezici; anafilaxie și erupții cutanate (mai puțin frecvente), eozinofilie, febră, discrazii sanguine, angioedem, dermatită exfoliativă și stomatită.

**Interacțiuni.** Când este utilizat în combinație cu beta-lactamice, există sinergism împotriva *Enterococcus* sp. Furosemida potențează efectele ototoxice. Amfotericina B, cefalotina, vancomicina, medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene, ciclosporina, enfluranul și metoxifluranul cresc nefrotoxicitatea. Nefrotoxicitate și ototoxicitate crescute atunci când sunt utilizate cu cisplatină. Sulfatul de magneziu, ca și alți blocanți neuromusculari, poate duce la un risc crescut de apnee sau paralizie respiratorie.

**Sarcina și alăptare.** La sfârșitul sarcinii, medicamentul se poate acumula în plasma fetală și în lichidul amniotic și trebuie utilizat numai dacă este esențial. Există suspiciunea

de afectare a nervului cranian VII la nou-născut. În laptele matern, atinge niveluri mai mari de 50% din nivelul seric, dar nu există riscul de efecte sistemice la sugar deoarece medicamentul nu este absorbit.

**Observații.** Este aminoglicozida cu cel mai larg spectru. Amikacina nu este inactivată de majoritatea enzimelor care inactivează alte aminoglicozide. Penetrare scăzută în SNC și ochi. Inflamația crește penetrarea în membranele peritoneale și pericardice și în meninge. La pacienții cu hematocrit < 25%, există o creștere a nivelurilor serice ale medicamentului. *Nivel seric terapeutic:* 8 până la 16 pg/ml, cu niveluri serice maxime de 15 până la 30 pg/ml.

## Amoxicilină

**Clasa:** penicilină.

**Prezentări.** Suspensie orală cu 125, 250, 400 sau 500 mg/5 ml; comprimate cu 500, 875 și 1000 mg.

**Spectru.** *E. faecalis, Streptococcus sp.* Bacili Gram-negativi *(E. coli, R. mirabilis, Salmonella typhi, Shigella* sp., *H. influenzae), N. gonorrhoeae* și *N. meningitidis, Listeria monocytogenes* și anaerobi Gram-pozitivi neproducători de beta-lactamaze, inclusiv *Clostridium sp.* și *Actinomyces israelii.*

**Utilizări principale:** Rinosinuzită, otită medie acută, infecții ale tractului urinar, infecții respiratorii, faringită bacteriană, febră tifoidă și profilaxia endocarditei bacteriene.

**Doze uzuale:** 20 până la 50 mg/kg pe zi, divizate la fiecare 8 sau 12 ore, maximum 3.000 mg pe zi. *Infecții severe și infecții pneumococice cu sensibilitate redusă la penicilină:* 75 până la 100 mg/kg pe zi, la fiecare 8 ore.

**Stabilitate.** Suspensia orală rămâne stabilă timp de 7 zile la temperatura camerei sau 14 zile dacă este păstrată la frigider. Unele mărci tind să se depună pe fundul flaconului, așa că poate fi necesar să agitați flaconul înainte de fiecare utilizare.

**Mod de administrare:** Cale orală. Alimentele nu interferează cu absorbția.

### Ajustarea funcției renale

| DCE (mL/min) | > 50 | 10-50 | < 10 |
|---|---|---|---|
| Interval (h) | 8-12 | 8/12 | 24.12 |

**Înlocuire în dializă.** Doză normală după ședința de hemodializă. În dializa peritoneală ambulatorie continuă (CAPD) și în hemodializa venovenoasă sau arteriovenoasă continuă, se ia în considerare o rată de filtrare glomerulară între 10 și 50 ml/min; în acest caz, se administrează doza definită de antibiotic la fiecare 8 sau 12 ore.

**Reacții adverse.** În general, este bine tolerat. Greața, vărsăturile, diareea, mâncărimea și iritația gastrointestinală sunt mai frecvente la doze mai mari. Pot apărea febră, erupții cutanate, reacții anafilactice și convulsii.

**Interacțiuni.** Eficacitatea contraceptivelor orale poate fi redusă. Disulfiramul și probenecidul pot crește concentrațiile serice. Alopurinolul poate crește posibilitatea apariției *erupțiilor cutanate* .

**Sarcină și alăptare.** Sigur în timpul sarcinii și alăptării. Categoria de risc B.

## AMOXICILINĂ + ACID CLAVULANIC

**Clasă:** penicilină combinată cu un inhibitor de beta-lactamază.

**Prezentări.** Suspensie orală: amoxicilină 125 mg plus 31,25 mg acid clavulanic/5 ml; amoxicilină 200 mg plus 28,5 mg acid clavulanic/5 ml (formulare pentru utilizare la fiecare 12 ore); amoxicilină 250 mg plus acid clavulanic 62,5 mg/5 ml; amoxicilină 400 mg plus acid clavulanic 57 mg/5 ml (pentru utilizare la fiecare 12 ore); amoxicilină 600 mg plus acid clavulanic 42,9 mg/5 ml (pentru utilizare la fiecare 12 ore în caz de suspiciunea de pneumococ rezistent la penicilină; denumiți „SE"). Comprimate: amoxicilină 250 mg plus acid clavulanic 125 mg; amoxicilină 500 mg plus acid clavulanic 125 mg; amoxicilină 875 mg plus acid clavulanic 125 mg (pentru utilizare la fiecare 12 ore). Fiole conținând 500 mg amoxicilină și 125 mg acid clavulanic sau 1 g amoxicilină și 250 mg acid clavulanic.

**Spectru activ.** Este activ împotriva cocilor Gram-pozitivi *(Staphylococcus aureus și Staphylococcus epidermici,* producători sau nu de beta-lactamază, *Staphylococcus saprophyticus, Streptococcus pneumoniae, Enterococcus faecalis, Streptococcus pyogenes, Streptococcus viridans).* Bacteriilor Gram-negative *(Haemophilus influenzae, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Klebsiella pneumoniae, Moraxella catarrhalis, Neisseria gonorrhoeae, Legionella* sp, *Salmonella sp* , *Shigella* sp, *Bordetella pertussis, Yersinia enterocolitica).* Anaerobilor în general. Nu prezintă o activitate bună împotriva *Pseudomonas aeruginosa, Serratia sp, Enterobacter sp* și *Citrobacter sp* sau a Staphylococcus rezistent la oxacilină. Formularea „ES" este eficientă împotriva pneumococilor rezistenți la penicilină.

**UTILIZĂRI principale.** Infecții respiratorii, otită, amigdalită, celulită. Opțiune pentru tratamentul infecțiilor țesuturilor moi cu afectarea florei mixte și infecțiilor intraabdominale (asociate cu aminoglicozide).

**Doze uzuale.** Doză de 20 până la 40 mg/kg/zi, administrată oral, luând în considerare amoxicilina, divizată la fiecare 8 sau 12 ore. La nou-născuți: 30 mg/kg, IV, la fiecare 12 ore. Copii: 30 mg/kg, IV, la fiecare 6 sau 8 ore. Adulți și copii peste 40 kg: 250 până la 500 mg la fiecare 8 ore sau 875 mg la fiecare 12 ore. În infecții severe: 1 g, IV, la fiecare 8 sau 6 ore. În caz de suspiciunea de pneumococ rezistent la penicilină, se utilizează formularea „ES" în doză de 90 mg/kg/zi de amoxicilină, la intervale de 12 ore.

### Ajustarea funcției renale

| | | | |
|---|---|---|---|
| DCE (mL/min) | > 30 | 10-30 | < 10 |

**Înlocuire în dializă.** În hemodializă, o doză după fiecare ședință. În dializa peritoneală intermitentă, nu este nevoie de suplimentare. În dializa peritoneală ambulatorie continuă, se mențin intervale de 12 ore.

**Reacții adverse.** Diareea, durerile abdominale și greața sunt cele mai frecvente reacții adverse; acestea sunt mai frecvente în cazul formulărilor care conțin concentrații mai mari de acid clavulanic. De asemenea, pot apărea urticarie, febră, candidoză vaginală și colită pseudomembranoasă.

**Interacțiuni.** Alopurinolul crește posibilitatea apariției eritemului cutanat, în special la pacienții cu hiperuricemie.

**Sarcina și alăptare.** Risc categoria B în timpul sarcinii. Sigur în timpul alăptării.

**Note:** Acidul clavulanic este un inhibitor puternic al beta-lactamazelor, inclusiv al celor produse de tulpinile de *Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, Escherichia coli* și *Klebsiella pneumoniae.* Prin urmare, asocierea sa cu amoxicilină permite o lărgire semnificativă a spectrului său de acțiune.

## Amoxicilină + Sulbactam

**Clasă:** penicilină combinată cu un inhibitor de beta-lactamază.

**Prezentări.** Suspensie cu 125 mg amoxicilină și 125 mg sulbactam/5 ml; 250 mg sulbactam și 250 mg amoxicilină/5 ml; suspensie pentru administrare la fiecare 12 ore cu 1000 mg amoxicilină și 250 mg sulbactam/5 ml; comprimate cu 250 mg amoxicilină și 250 mg sulbactam sau 500 mg din fiecare componentă. Flacon cu 750 mg amoxicilină plus 250 mg sulbactam sau 1000 mg amoxicilină plus 500 mg sulbactam.

**Spectru.** Similar cu cel al amoxicilinei-clavulanat, dar acționează și împotriva *Acinetobacter sp,* pentru care sulbactamul are activitate intrinsecă.

**Utilizări principale.** Similar cu amoxicilină-clavulanat, plus infecții cauzate de *Acinetobacter sp.*

**Doze uzuale.** Se calculează în funcție de componenta de amoxicilină: 40 până la 50 mg/kg/zi, administrat oral, la fiecare 8 ore sau, în cazul suspensiei pentru utilizare la fiecare 12 ore, 70 până la 100 mg/kg/zi; 50 până la 100 mg/kg/zi, la fiecare 8 ore, intravenos sau intramuscular.

**Stabilitate.** Suspensia orală trebuie păstrată la frigider după diluare timp de maximum 10 zile. Forma parenterală trebuie utilizată în termen de 60 de minute de la diluare.

**Ajustați în funcție de funcția renală.** ECG între 10 și 30 ml/min: doză x 0,66; ECG sub 10 ml/min: doză x 0,25.

**Terapie de substituție în dializă.** Informații nu sunt disponibile.

**Reacții adverse.** Greața, vărsăturile, diareea și durerile abdominale sunt cele mai frecvente reacții adverse.

**Interacțiuni.** Indisponibil.

**Sarcină și alăptare.** Informațiile nu sunt disponibile, dar ar trebui să fie sigure.

**Observații:** Literatură limitată disponibilă.

## AMPICILINĂ

**Clasa:** peniciline.

**Prezentări.** Comprimate sau capsule conținând 250, 500 sau 1.000 mg; flacon conținând 250, 500 sau 1.000 mg; și suspensie orală conținând 125 și 250 mg/5 ml.

**Spectru.** Activ împotriva *Enterococcus sp, S. pneumoniae, Streptococcus sp, Listeria monocytogenes* și *H. influenzae* neproducătoare de beta-lactamaze . Activitate neregulată împotriva tulpinilor de *E. coli, Proteus mirabilis, Salmonella typhi și* specii de Shigella . Majoritatea celorlalte bacterii Gram-negative sunt rezistente.

**UTILIZĂRI principale.** Infecții respiratorii, otită medie acută, rinosinuzită, faringită bacteriană, infecții ale tractului urinar, meningită, febră tifoidă și sepsis neonatal precoce (asociat cu aminoglicozide). Medicament de elecție în majoritatea infecțiilor enterococice. În infecțiile respiratorii în general, amoxicilina este preferată, deoarece are mai puține efecte adverse și un regim de dozare mai favorabil.

**Doze uzuale.** Se dublează dozele pentru tratamentul meningitei.

| Greutate/ vârstă | Doză/Interval |
|---|---|
| < 2 kg < 7 zile | 50 mg/kg/zi, la fiecare 12 ore |
| < 2 kg > 7 zile | 75 mg/kg/zi, la fiecare 8 ore |
| > 2 kg < 7 zile | 75 mg/kg/zi, la fiecare 8 ore |
| > 2 kg > 7 zile | 100 mg/kg/zi, la fiecare 6 ore |
| Copii | 50/400 mg/kg/zi, la fiecare 6 ore |

**Stabilitate.** Suspensia orală rămâne stabilă timp de 7 zile la temperatura camerei sau 14 zile dacă este păstrată la frigider. Soluția reconstituită este stabilă timp de 6 ore la frigider, iar soluțiile diluate pentru perfuzie își menține stabilitatea în ser fiziologic timp de 24 de ore la temperatura camerei și 5 zile la frigider. Dacă diluantul utilizat este soluție de glucoză, soluțiile rămân stabile timp de 2 ore la temperatura camerei și 4 ore la frigider.

**Incompatibilități.** Aminoglicozide, aztreonam, clindamicină și clorochină.

**Mod de administrare.** Cale orală. Alimentele interferează cu absorbția. Se administrează pe stomacul gol, cu 1 oră înainte de masă sau la 2 ore după masă. Pentru administrare intramusculară, se reconstituie pulberea liofilizată cu apă distilată, utilizând 2 ml pentru 500 mg sau 3 ml pentru 1 g de ampicilină. Pentru administrare intravenoasă directă, se reconstituie pulberea cu apă distilată utilizând 5 ml pentru 500 mg sau 7,5 ml pentru 1 g de ampicilină. Din aceste soluții inițiale, perfuzia intravenoasă se poate obține prin diluarea în soluție salină fiziologică sau soluție de glucoză, menținând o concentrație de 30 mg/ml. Timpul de perfuzie poate varia de la 15 la 30 de minute.

**Ajustarea funcției renale.** Ampicilina este excretată în principal prin rinichi.

| DCE (mL/min) | > 50 | 10-50 | < 10 |
|---|---|---|---|
| Interval (h) | 6 | 6/12 | 12/24 |

**Terapie de substituție în dializă (adulți și pacienți cu greutatea mai mare de 40 kg).** În hemodializă, este necesară o doză de 500 mg după ședință. În dializa peritoneală ambulatorie continuă, se utilizează 250 mg la fiecare 12 ore.

**Reacții adverse:** Greață, vărsături, diaree, mâncărime, iritații gastrointestinale, febră, erupții cutanate, reacții anafilactice și convulsii (dacă se administrează intravenos și rapid).

**Interacțiuni.** Eficacitatea contraceptivelor orale poate fi redusă. Disulfiranul și probenecidul pot crește concentrațiile serice. Alopurinolul poate crește posibilitatea apariției *erupțiilor cutanate* .

**Sarcină și alăptare.** Sigur în timpul sarcinii, categoria de risc B. Sigur în timpul alăptării.

**Note:** Un gram de ampicilină conține 2,7 mEq de sodiu. Absorbția este redusă pe cale orală dacă este administrată cu alimente.

## Ampicilină + Sulbactam: Administrare parenterală

**Clasă:** penicilină combinată cu un inhibitor de beta-lactamază.

**Prezentări.** Fiole conținând 1,5 g (1 g ampicilină și 0,5 g sulbactam) și 3 g (2 g ampicilină și 1 g sulbactam).

**Spectru.** *S. aureus, Staphylococcus sp, S. pneumoniae, Enterococcus sp, S. pyogenes, S. viridans, H. influenzae, E. coli, Proteus* sp, *Klebsiella pneumoniae, M. catarrhalis, Neisseria* sp, *Legionella* sp, *Salmonella* sp, *Shigella* sp, *B. pertussis* și *Y enterocolitica.* Activitate bună împotriva anaerobilor în general. Componenta sulbactam este destul de activă împotriva *Acinetobacter sp.*

**UTILIZĂRI principale.** Infecții respiratorii, sinuzită, otită, amigdalită și celulită. Opțiune pentru tratamentul infecțiilor țesuturilor moi cu afectarea florei mixte și infecțiilor intraabdominale (asociate cu aminoglicozide). Alternativă bună pentru tratamentul *infecțiilor cu Acinetobacter.*

**Doze uzuale:** 50 până la 200 mg/kg pe zi, în funcție de componenta ampicilină, la fiecare 4 până la 6 ore. În cazurile de meningită se pot utiliza doze de până la 400 mg/kg pe zi. La nou-născuți, doza recomandată este de 100 mg/kg pe zi, chiar și la cei cu vârsta mai mică de șapte zile. Nu există doze definite pentru sugarii prematuri. Doza maximă de 12 g pe zi. Dozele maxime trebuie utilizate în *infecțiile cu Acinetobacter.*

**Stabilitate.** Soluțiile diluate pentru administrare intravenoasă trebuie administrate în termen de 8 ore de la preparare dacă sunt păstrate la temperatura camerei și în 48 de ore dacă sunt păstrate la frigider. Diluantul preferat este soluția salină fiziologică.

### Ajustarea funcției renale

| DCE (mL/min) | > 30 | 15-19 | 5-14 |
|---|---|---|---|
| Interval (h) | 6/8 | 12 | 24 |

**Înlocuire în dializă (adulți).** În hemodializă, este necesară o doză după ședință. În dializa peritoneală ambulatorie continuă, se utilizează 0,75 până la 1,5 g zilnic, la fiecare 12 ore. **Reacții adverse.** Diareea, durerile abdominale, greața și vărsăturile sunt cele mai frecvente reacții adverse. Urticaria, febra și candidoza vaginală pot apărea, de asemenea, mai rar.

**Sarcina și alăptare.** Studiile privind reproducerea nu au evidențiat afectarea fertilității sau efectele nocive asupra fătului. Cu toate acestea, siguranța utilizării în timpul sarcinii nu a fost stabilită.

## Ampicilină + Sulbactam: Administrare orală (Sultamicilină)

**Clasă:** penicilină combinată cu un inhibitor de beta-lactamază.

**Prezentări.** Suspensie orală conținând 250 mg sultamicilină (echivalent cu 125 mg amoxicilină și 125 mg sulbactam)/5 ml; comprimate filmate conținând 375 mg sultamicilină.

**Spectru.** Vezi anterior.

**UTILIZĂRI principale.** Infecții ale tractului respirator superior și inferior, inclusiv rinosinuzită, otită medie și amigdalită, pneumonie, bronșită, infecții ale tractului urinar, cum ar fi infecția tractului urinar și pielonefrita, infecții ale pielii și țesuturilor moi și infecții

gonococice. Poate fi utilizat în continuarea tratamentului parenteral pentru a completa ciclul necesar de administrare a antibioticelor.

**Doze uzuale.** Copii cu greutatea sub 30 kg: 25 până la 50 mg/kg/zi din componenta ampicilină, la fiecare 12 ore. Peste 30 kg, se utilizează doza pentru adulți: 75 până la 750 mg, de două ori pe zi.

**Ajustarea funcției renale (adulți)**

| DCE (mL/min) | > 30 | 15-19 | 5-14 |
|---|---|---|---|
| Interval (h) | 12 | 12 | 24 |

**Reacții adverse.** Cele mai frecvente reacții adverse sunt diareea, greața și vărsăturile. De asemenea, pot apărea dureri epigastrice, spasme și disconfort. Enterocolita și colita pseudomembranoasă sunt rare. De asemenea, pot apărea *erupții cutanate,* mâncărime, urticarie și febră.

**Interacțiuni.** Alopurinolul crește posibilitatea apariției eritemului cutanat, în special la pacienții cu hiperuricemie.

**Sarcina și alăptare.** Studiile privind reproducerea la animale nu au evidențiat modificări ale fertilității sau efecte negative asupra fătului. Cu toate acestea, siguranța utilizării în timpul sarcinii și alăptării nu a fost stabilită.

**Note.** Sultamicilina este un ester dublu în care ampicilina și sulbactamul sunt unite printr-o grupare metilenă. 1,5 g de ampicilină/sulbactam conțin 150 mg (5 mmol) de sodiu.

## AMPRENAVIR (AMP)

**Clasă:** inhibitor de protează antiretroviral.

**Prezentări.** Capsule conținând 150 mg; soluție orală conținând 15 mg/ml.

**Spectru.** Activ împotriva HIV.

**Utilizare principală:** infecția cu HIV.

**Doze uzuale.** Sub 4 ani: date nu sunt disponibile. Copii cu vârsta cuprinsă între 4 și 12 ani și adolescenți cu greutatea < 50 kg: capsule, 20 mg/kg/doză, de două ori pe zi sau 15 mg/kg/doză, de trei ori pe zi, maxim 2400 mg/zi. Soluție orală: 22,5 mg/kg, de două ori pe zi sau 17 mg/kg, de trei ori pe zi, maxim 2800 mg/zi. Adolescenți cu greutatea > 50 kg și adulți: capsule, 1200 mg, de două ori pe zi; soluție: 1400 mg, de două ori pe zi. Adulți, utilizare concomitentă cu ritonavir: 1200 mg amprenavir cu 200 mg ritonavir, o dată pe zi sau 600 mg (cu 100 mg ritonavir), de două ori pe zi.

**Stabilitate:** A se păstra capsulele și soluția la temperatura camerei. A nu se refrigera.

**Ajustarea funcției renale:** Nu este necesară.

**Ajustarea funcției hepatice (adulți).** Capsule: Child-Pugh 5-8: 450 mg, de două ori pe zi; Child-Pugh 9-12: 300 mg, de două ori pe zi. Soluție: Child-Pugh 5-8: 513 mg (34 ml), de două ori pe zi; Child-Pugh 9-12: 342 mg (23 ml), de două ori pe zi.

**Terapie de substituție în timpul dializei.** Nu este necesară.

**Reacții adverse.** Intoleranță gastrointestinală (greață, vărsături și diaree) și *erupții cutanate* ; pot apărea parestezii orale, precum și depresie sau tulburări de dispoziție, în principal la începutul tratamentului. Dureri de cap, oboseală, hiperglicemie, hipertrigliceridemie, hipercolesterolemie, exacerbarea diabetului zaharat, redistribuirea și acumularea de grăsime corporală, creșterea enzimelor hepatice.

**Interacțiuni.** Listă extinsă de interacțiuni medicamentoase. Amprenavirul poate inhiba metabolismul și poate provoca reacții adverse grave sau potențial letale la următoarele medicamente: astemizol, cisapridă, derivați de ergot, midazolam și triazolam (utilizarea concomitentă a acestor medicamente este contraindicată); dacă se utilizează simultan ritonavir, lista se extinde la flecainidă și propafenonă. Amprenavirul crește efectele toxice ale amiodaronei, lidocainei, chinidinei, warfarinei, ciclosporinei, tacrolimusului, rapamicinei, diltiazemului, nifedipinei, alprazolamului, diazepamului, itraconazolului, dapsonei, eritromicinei, loratadinei, sildenafilului, carbamazepinei, pimozidei, lovastatinei, simvastatinei și antidepresivelor triciclice. Utilizarea concomitentă cu atorvastatină crește riscul de miopatie și rabdomioliză (utilizați cea mai mică doză posibilă de torvastatină sau luați în considerare trecerea la pravastatină sau fluvastatină). Amprenavirul crește semnificativ nivelurile de rifabutină (doza trebuie înjumătățită). Poate crește nivelurile serice de ketoconazol și zidovudină și poate reduce nivelurile de indinavir și saquinavir. Rifampicina și contraceptivele hormonale reduc semnificativ concentrațiile plasmatice de amprenavir și nu trebuie utilizate concomitent. Metadona și amprenavirul își reduc reciproc nivelurile serice. Efavirenzul reduce nivelurile de amprenavir cu 39%, iar saquinavirul le reduce cu 32%. Dexametazona poate reduce nivelurile de amprenavir (a se utiliza cu precauție). Nevirapina, fenobarbitalul, fenitoina și carbamazepina pot reduce nivelurile de amprenavir. Abacavirul, claritromicina, indinavirul, nelfinavirul, lopinavirul/ritonavirul, cimetidina, ketoconazolul sau zidovudina pot crește nivelurile de amprenavir. Antiacidele sau didanozina trebuie administrate cu cel puțin o oră înainte de amprenavir. Suplimentele de vitamina E trebuie evitate (așa cum sunt preparate).

Soluțiile orale de amprenavir conțin cantități mari din această vitamină. Etanolul poate interacționa cu propilen glicolul din soluția orală și poate crește toxicitatea acesteia. Din același motiv, utilizarea concomitentă a soluției orale de amprenavir cu soluția orală de ritonavir (care conține alcool) este contraindicată.

**Sarcina și alăptare.** Categoria de risc C în timpul sarcinii. Alăptare: date nu sunt disponibile.

**Note:** Doza recomandată de soluție orală de amprenavir pentru copii oferă 138 unități internaționale de vitamina E/kg/zi și 1650 mg/kg/zi de propilen glicol (implicațiile pe termen lung nu sunt cunoscute). Dozele mari de vitamina E pot agrava defectele de coagulare cauzate de malabsorbția vitaminei K.

## Amfotericină B (deoxicolat)

**Clasă:** antifungic.

**Prezentare.** Flacon conținând 50 mg.

**Spectru.** Activ împotriva *Candida sp (C. lusitanea și C. gulliermondi,* adesea rezistente), *Cryptococcus neoformans, Blastomyces dermatitidis, Histoplasma capsulatura, Torulopsis*

*glabrata, Coccidioides immitis, Paracoccidioides brasiliensis, Aspergillus sp, Trichosporon beigelii, Zygomycetes* și alți agenți ai mucomicozei. *Pseudoallescheria boydii, Sporothrix schenckii* și *Fusarium* sp au sensibilitate variabilă. *Cladosporium carrionii și Fonsecaea pedrosoi sunt* rezistente. Activitate limitată împotriva *Leishmania brasiliensis, Leishmania donovani și Naegleria fowlede.*

**Utilizări principale:** Candidoză, criptococoză, aspergiloză invazivă, blastomicoză pulmonară severă sau extrapulmonară, histoplasmoză pulmonară severă, cronică sau diseminată; coccidioidomicoză extrapulmonară severă sau la pacienți cu insuficiență renală cronică, pacienți imunocompromiși, nou-născuți și femei însărcinate; sporotricoză cutanată care nu a răspuns la alte tratamente sau în boli pulmonare, osteoarticulare, ale SNC și diseminate; paracoccidioidomicoză rezistentă la alți agenți, infecții invazive cu *Fusarium sp.* , mucormicoză, aspergiloză invazivă, sporotricoză extracutanată și criptococoză; tratamentul empiric al pacienților neurotopenici cu febră persistentă în ciuda utilizării antibioticelor.

**Doze uzuale.** Doza variază în funcție de boala tratată. În majoritatea cazurilor, se utilizează 0,5 până la 1 mg/kg pe zi sau 1 până la 1,5 mg/kg în zile alternative. În infecțiile severe cauzate de ciuperci puțin sensibile (cum ar fi aspergiloza și mucormicoza) sau în infecțiile SNC, se poate utiliza 1,5 mg/kg pe zi. Administrarea continuă în perfuzie reduce efectele adverse și permite doze de până la 2 mg/kg/zi. *Adulți: Blastomicoză:* doză totală de 2 g pentru boli meningeale sau pulmonare severe sau alte forme de boală la pacienți imunocompromiși. *Candidoză:* 0,5 până la 1 mg/kg pe zi, cu o doză totală de 250 până la 1000 mg. În bolile profunde (endocardită, osteomielită și endoftalmită), se utilizează o doză totală de 2 g. *Coccidioidomicoză:* doză totală de 1 până la 1,5 g în majoritatea cazurilor și de 2,5 până la 3 g sau mai mult la pacienții imunocompromiși și la pacienții cu meningită sau boală recurentă. În cazul bolii

Herpes meningeal: se utilizează doza intravenoasă combinată cu administrare intratecală. La pacienții cu SIDA, se utilizează o doză de întreținere de 50 până la 80 mg/săptămână în cazurile de meningită. *Criptococoză:* doză de 0,3 mg/kg zilnic combinată cu flucitozină 150 mg/kg zilnic timp de 6 săptămâni. La pacienții cu SIDA, se utilizează 0,5 până la 1 mg/kg zilnic timp de 10 săptămâni sau 0,3 mg/kg zilnic cu flucitozină 100 mg/kg zilnic timp de 6 săptămâni, cu o doză de întreținere de 50 mg de două ori pe săptămână sau 1 mg/kg o dată pe săptămână. *Sporotricoză:* 0,5 mg/kg zilnic cu o doză totală de 2 până la 2,5 g. *Histoplasmoză:* 0,5 până la 0,6 mg/kg zilnic cu o doză totală de 30 până la 35 mg/kg și 40 mg/kg în cazul bolii diseminate, meningite sau la pacienți imunocompromiși. Doză de întreținere de 50 până la 80 mg o dată pe săptămână. *Mucormicoză:* 1 până la 1,5 mg/kg zilnic. *Leishmanioză cutanată americană:* 1 mg/kg o dată la două zile (doza zilnică maximă de 50 mg), doză totală de 1,2 până la 1,8 g. Kala-azar *(leishmanioză viscerală):* 1 mg/kg/doză (până la 50 mg/zi) cu o doză totală de 15 până la 25 mg/kg. *Irigarea vezicii urinare:* 50 mg de amfotericină B în 1 litru de apă distilată, plasată într-un cateter cu trei căi pentru perfuzii la fiecare 6 ore, cu o durată de 30 până la 90 de minute. Deoarece necesită utilizarea unui sistem deschis de cateterizare a vezicii urinare, crește riscul de infecții ale tractului urinar și trebuie evitată. *Intratecal:* 0,05 până la 0,1 mg, diluat în 5 ml sau mai mult de lichid cefalorahidian, crescând la 0,5 mg pentru aplicări de 3 ori pe săptămână sau la 0,3 mg pentru aplicări zilnice, continuând tratamentul cu administrare intratecală de 2 până la 3 ori pe săptămână. *Nebulizare (prevenirea sau tratamentul* aspergilozei *la pacienții neutropenici)* - Atenție: utilizare experimentală; 10 mg diluat în 5 ml de apă distilată, administrat prin nebulizare cu un dispozitiv Respirgard II, la fiecare 12

ore.

**Stabilitate.** Soluția reconstituită este stabilă timp de 24 de ore la temperatura camerei și până la 7 zile la frigider. După diluare, soluția își menține stabilitatea timp de 24 de ore la temperatura camerei și 48 de ore la frigider. În timpul depozitării, pulberea și soluțiile liofilizate trebuie protejate de lumină și căldură excesive și păstrate la frigider. Expunerile scurte la lumină pentru perioade mai mici de 24 de ore nu modifică semnificativ potența medicamentului.

**Incompatibilități.** Apă bacteriostatică, clorură de sodiu. Nu amestecați cu alte medicamente, inclusiv electroliți, vitamine, corticosteroizi, anestezice și anticoagulante.

**Mod de administrare.** Nu este necesar un test de doză. Perfuzia intravenoasă se poate obține prin diluarea pulberii liofilizate în soluție de glucoză, observând o concentrație finală de 0,1 mg/ml pentru administrare printr-o venă periferică. Se administrează pe parcursul a 4 până la 6 ore sau prin perfuzie continuă. Pentru pacienții cu restricție de lichide, se poate utiliza o concentrație maximă de 1 mg de amfotericină B per ml de soluție, perfuzându-se printr-o venă centrală.

**Ajustarea funcției renale.** Nu este necesară ajustarea în cazul insuficienței renale preexistente. Dacă este cauzată de amfotericină, se reduce doza cu 50% sau se administrează în zile alternative. **Înlocuire în timpul dializei.** Nu se elimină prin hemodializă sau dializă peritoneală.

**Reacțiile adverse** variază în funcție de calea de administrare. În cazul administrării intratecale, pot apărea febră, mielită transversă și cefalee; intraarticulare, iritație și durere; intraperitoneale, iritație, durere și fibroză peritoneală; intraoculare, leziuni retiniene. În cazul administrării intravenoase, pot apărea febră (80%), bronhospasm, anafilaxie, azotemie (80%), acidoză tubulară renală, depleție renală de potasiu și magneziu, anemie hipocromă și normocitară, trombocitopenie, leucopenie, eozinofilie, cefalee și prostrație, senzație de arsură plantară (rară), convulsii, greață, vărsături, gastroenterită hemoragică, insuficiență hepatică acută, gust metalic în gură, toxicitate cardiacă directă, hipotensiune arterială sau hipertensiune arterială, deteriorarea funcției pulmonare și edem pulmonar, pierderea auzului, diabet insipid și flebită.

**Interacțiuni.** Când este utilizat în combinație cu aminoglicozide, ciclosporină A și pentamidină, crește riscul de nefrotoxicitate. Toxicitatea digitalicelor poate fi crescută din cauza hipokaliemiei induse de amfotericină. Activitatea agenților blocanți neuromusculari crește.

**Sarcină și alăptare.** Este probabil să traverseze bariera placentară. A se utiliza numai dacă este esențial, deoarece poate fi nefrotoxic pentru făt. Probabil sigur în timpul alăptării.

**Observații:** Penetrare slabă în lichidul cefalorahidian; umoarea vitroasă și lichidul amniotic sunt normale. Supraîncărcarea cu lichide de NaCl înainte de perfuzie scade toxicitatea renală, iar utilizarea a 1 U de heparină per mL de soluție scade incidența flebitei. Adăugarea a 0,7 mg/kg de hidrocortizon în perfuzie poate ameliora frisoanele și febra, dar poate imunosupresa pacientul. Utilizarea fentanilului în administrare intratecală reduce cefaleea. Utilizarea antihistaminicelor și antipireticelor sau antiinflamatoarelor înainte de începerea perfuziei poate reduce sau elimina reacțiile adverse. Dacă apar frisoane, se întrerupe perfuzia și se administrează 1 mg/kg de meperidină intravenos.

## Complexul lipidic de amfotericină B

**Clasă:** antifungic.

**Prezentare:** Flacon conținând 100 mg.

**Utilizări principale.** Pacienți care necesită amfotericină B și care nu au tolerat preparatul convențional.

**Doze tipice:** 3 până la 5 mg/kg/zi.

**Stabilitate.** Soluția diluată este stabilă timp de 48 de ore la frigider sau timp de 6 ore la temperatura camerei.

**Incompatibilități.** Apă bacteriostatică, clorură de sodiu. A nu se amesteca cu alte medicamente sau electroliți.

**Mod de administrare.** Dacă durata perfuziei depășește 2 ore, agitați punga la fiecare 2 ore.

**Ajustarea funcției renale.** Nu este necesară nicio ajustare.

**Terapie de substituție în timpul dializei.** Nu este necesară.

**Reacții adverse.** Similare cu cele ale amfotericinei convenționale, dar mai puțin frecvente și de intensitate mai mică.

**Interacțiuni.** Vezi deoxicolat de amfotericină B.

**Sarcină și alăptare.** Vezi Amfotericină B deoxicolat.

## Dispersie coloidală de amfotericină B (sulfat de colesterol complex stabil de amfotericină B 1:1)

**Clasă:** antifungic.

**Prezentări.** Flacoane conținând 50 mg sau 100 mg.

**Spectru.** Același ca amfotericina B convențională.

**Utilizări principale:** Pacienți care necesită amfotericină B și care au prezentat nefrotoxicitate.

**Doze tipice:** 1 până la 5 mg/kg/zi.

**Stabilitate.** Soluțiile reconstituite și diluate sunt stabile timp de 24 de ore la frigider.

**Incompatibilități.** Apă bacteriostatică, clorură de sodiu, electroliți. A nu se amesteca cu alte medicamente.

**Mod de administrare.** Se administrează numai prin perfuzie intravenoasă după reconstituirea pulberii liofilizate cu apă distilată (50 mg de amfotericină B în 10 ml de diluant) și diluarea în soluție de glucoză. Concentrația soluției finale trebuie să fie de 0,625 mg/ml, iar perioada de perfuzie trebuie să fie de 2 până la 6 ore (rata de perfuzie nu trebuie să depășească 0,5 mg/kg/oră).

**Ajustarea funcției renale.** Nu este necesară.

**Terapie de substituție în timpul dializei.** Nu este necesară.

**Reacții adverse.** Mai puțin nefrotoxic decât amfotericina convențională; cu toate

acestea, reacțiile la perfuzie pot fi mai frecvente și mai intense.

**Interacțiuni.** Vezi deoxicolat de amfotericină B.

**Sarcină și alăptare.** Vezi Amfotericină B deoxicolat.

**Observații.** Preparatele lipidice de amfotericină B sunt extrem de scumpe și nu au demonstrat o eficacitate superioară amfotericinei B convenționale.

## Amfotericină B lipozomală

**Clasă:** antifungic.

**Prezentare.** Flacon de 50 mg.

**Spectru.** Același ca amfotericina B convențională.

**Utilizări principale.** Pacienți care necesită amfotericină B și care nu au tolerat preparatul convențional.

**Doze tipice:** 1 până la 6 mg/kg pe zi.

**Stabilitate.** Soluția reconstituită este stabilă timp de 72 de ore la frigider și, după diluare, tot timp de 72 de ore la frigider. Dacă este administrată individual în seringi, este stabilă până la 14 zile la frigider.

**Incompatibilități.** Apă bacteriostatică, clorură de sodiu. A nu se amesteca cu alte medicamente sau electroliți.

**Mod de administrare.** Se administrează prin perfuzie intravenoasă, după reconstituirea pulberii liofilizate cu 12 ml de apă distilată și diluarea soluției inițiale în soluție de glucoză, observând o concentrație finală de 0,5 mg/ml. Se perfuzează timp de 30 până la 60 de minute, printr-o membrană filtrantă cu pori cu diametrul de 5 microni care însoțește medicamentul.

**Ajustarea funcției renale.** Nu este necesară nicio ajustare.

**Terapia de substituție în timpul dializei:** Nu este necesară.

**Reacții adverse.** Similare cu cele ale amfotericinei convenționale, dar mai puțin frecvente și de intensitate mai mică. Este preparatul de amfotericină B cel mai bine tolerat.

**Interacțiuni.** Vezi deoxicolat de amfotericină B.

**Sarcină și alăptare.** Vezi Amfotericină B deoxicolat.

**Note:** Preparatele lipidice de amfotericină B sunt extrem de scumpe și, pentru majoritatea indicațiilor, nu oferă o eficacitate superioară.

## ANTIMONIAT DE METILGLUCAMINĂ

**Clasă:** antiparazitar antimonial.

**Prezentare:** Fiole a câte 5 ml conținând 1,5 g de sare, echivalentul a 425 mg de antimoniu.

**Spectru.** Activ împotriva *Leishmania* sp.

**Utilizări principale.** Leishmanioză.

**Doze uzuale.** Nu este recomandat copiilor sub 18 luni. *Leishmanioză viscerală:* 20 mg/kg zilnic, intravenos sau intramuscular, timp de 15 zile, sau o fiolă, intramuscular, 2

de ori pe săptămână, timp de 5 săptămâni. *Leishmanioză cutanată:* 10 până la 15 mg/kg pe zi. *Leishmanioză mucoasă:* 15 până la 20 mg/kg pe zi, timp de 30 de zile.

**Stabilitate.** Nu este disponibil în literatura consultată.

**Incompatibilități.** Nu sunt disponibile în literatura consultată.

**Mod de administrare.** Poate fi administrat intramuscular, intravenos sau prin perfuzie intravenoasă, diluându-se în soluție de glucoză și asigurându-se o concentrație finală de 30 mg de antimonat de metilglucamină per ml de soluție. Perfuzia trebuie administrată pe parcursul a 20 de minute.

**Ajustarea funcției renale.** Nu este disponibilă (calea principală de excreție este renală).

**Terapia de substituție în dializă.** Nu este disponibilă în literatura consultată.

**Reacții adverse:** Dureri abdominale, greață, vărsături, stare generală de rău, creșterea transaminazelor, nefrotoxicitate, astenie, mialgie, artralgie, febră, erupții cutanate, tuse și pneumonită. Se pot manifesta modificări ale ECG (modificări ale segmentului ST și prelungirea intervalului QT). Rareori pot apărea aritmii atriale și ventriculare. Moartea subită este asociată cu utilizarea dozelor mari.

**Interacțiuni.** Nu sunt disponibile în literatura consultată.

**Sarcină și alăptare.** Nu este recomandat.

**Note:** Contraindicat la pacienții cu boli hepatice, renale sau cardiace, tuberculoză sau pneumonie. Se recomandă prudență în ceea ce privește edemul glotic la începutul tratamentului și la pacienții cu leziuni laringelui și faringelui.

## Artemisinină și derivați

**Clasă:** antimalaric.

**Prezentări.** Artesunat: comprimate a 50 mg, fiole a 60 mg/ml. Artemeter: fiole a 80 mg/ml. Furnizat de Departamentul de Sănătate al Statului.

**Spectru.** Activ împotriva *Plasmodium* sp și *Toxoplasma gondii.*

**Utilizări principale.** Malaria cauzată de *Plasmodium falciparum* rezistent la clorochină, în special în malaria severă cu modificări neurologice.

**Doze uzuale.** Adulți - artesunat: 1 mg/kg, intravenos, la zero, 4, 24 și 48 de ore; artemeter: 2,4 mg/kg, urmat de 1,2 mg/kg zilnic timp de 4 zile.

**Stabilitate și metodă de administrare.** Artemeterul poate fi administrat numai intramuscular și, în timpul depozitării, trebuie protejat de lumină și căldură excesivă. Dacă apare floculare medicamentului în fiolă, aceasta poate fi încălzită ușor. Artesunatul poate fi administrat numai prin perfuzie intravenoasă (informațiile privind diluția și timpul de perfuzie nu sunt disponibile).

(nivelurile din literatura de specialitate). Se reconstituie și se utilizează imediat, aruncând orice soluție rămasă. Nu se administrează dacă soluția este cristalizată sau tulbure.

**Incompatibilități.** Nu amestecați cu alte medicamente.

**Ajustarea în funcție de funcția renală:** Nu este disponibilă.

**Terapia de substituție în timpul dializei:** Nu este disponibilă.

**Reacții adverse.** Tulburări gastrointestinale, prurit și hipotensiune arterială (rare), cu diaree.

**Interacțiuni.** Indisponibil.

**Sarcină și alăptare.** Evitați utilizarea până la o evaluare ulterioară. Există studii pe animale care au raportat toxicitate la nivelul embrionului.

**Note:** Aceste medicamente sunt destinate exclusiv utilizării în malaria rezistentă la clorochină. Consultați ghidurile tehnice actualizate ale Fundației Naționale pentru Sănătate. Tendința este spre utilizarea medicamentelor combinate în *malaria cu R. falciparum.*

## ATAZANAVIR

**Clasă:** inhibitor de protează antiretroviral.

**Prezentare.** Comprimate a 200 mg.

**Spectrul** HIV-1

**Utilizări principale:** Tratamentul infecției cu HIV.

**Doze uzuale.** Nou-născuți și copii sub trei luni: nu este recomandat - risc de *kernicter.* De la 3 luni la 16 ani: doza nu este definită. De la 16 ani: 400 mg, o dată pe zi. Administrare concomitentă cu ritonavir: 300 mg de atazanavir cu 100 mg de ritonavir, o dată pe zi, este doza recomandată în prezent. Administrare concomitentă cu efavirenz: atazanavir 300 mg plus ritonavir 100 mg poate fi combinat cu efavirenz 600 mg/zi; administrați cu alimente. Nu utilizați atazanavir cu efavirenz fără ritonavir. Administrare concomitentă cu tenofovir: atazanavir 300 mg plus ritonavir 100 mg poate fi combinat cu tenofovir 300 mg/zi; administrați cu alimente. Nu utilizați atazanavir cu efavirenz fără ritonavir.

**Stabilitate.** A se păstra la temperatura camerei.

**Mod de administrare.** Alimentele cresc absorbția și reduc variabilitatea farmacocinetică.

**Ajustări ale funcției renale și ale terapiei de substituție în timpul dializei.** Nu sunt disponibile informații suplimentare.

**Ajustarea pentru funcție hepatică redusă** : Clasa Child-Pugh B: 300 mg/zi; Clasa Child-Pugh C: Nu se utilizează.

**Reacții adverse.** Interval PR crescut pe electrocardiogramă (dependent de doză și concentrație ). Durere de cap, febră, depresie, insomnie, amețeli, oboseală. Erupție cutanată.

Erupții cutanate, hiperglicemie, exacerbarea diabetului zaharat, hipertrigliceridemie, hipercolesterolemie (mai puțin frecventă decât în cazul altor inhibitori de protează),

redistribuire centrală a grăsimii corporale, obezitate centrală, mărirea sânilor. Greață, vărsături, dureri abdominale, diaree. Hiperbilirubinemie neconjugată (35 până la 47%), icter (10%), valori crescute ale enzimelor hepatice și a amilazei. Neuropatie periferică, dureri de spate, artralgie, tuse.

**Interacțiuni.** Atazanavirul poate inhiba metabolizarea următoarelor medicamente și poate provoca reacții adverse grave sau potențial letale (administrarea concomitentă este contraindicată): cisapridă, derivați de ergot, irinotecan, midazolam, pimozidă, triazolam. Nivelurile serice de rifabutină cresc semnificativ (reduceți doza cu 75%); concentrațiile plasmatice de amiodaronă, lidocaină, chinidină și antidepresive triciclice cresc și trebuie monitorizate. De asemenea, crește nivelurile de warfarină (monitorizare INR), diltiazem (se ia în considerare o reducere a dozei cu 50%, monitorizare ECG), nifedipină, felodipină, nicardipină, verapamil (se crește doza, se monitorizează ECG), sildenafil și alți inhibitori ai fosfodiesterazei-5 (se reduce doza și se crește intervalul), agenți hipocolesterolemianți (simvastatina și lovastatina sunt contraindicate; se utilizează atorvastatina cu precauție), ciclosporină, sirolimus, tacrolimus (se monitorizează nivelurile serice ale imunosupresoarelor), claritromicină (se reduce doza cu 50% sau se înlocuiește cu alternative precum azitromicina), contraceptive pe bază de noretindronă și etinilestradiol (se utilizează cu precauție și la cea mai mică doză eficientă); saquinavir (dozele adecvate nu sunt definite). Ritonavir crește nivelurile de atazanavir; Efavirenz și tenofovir reduc absorbția acestuia, ceea ce poate duce la eșec terapeutic. Atazanavir poate crește nivelurile serice și reacțiile adverse ale tenofovirului. Rifampicina reduce semnificativ nivelurile serice de IP și nu trebuie utilizată concomitent. Alți inductori enzimatici, cum ar fi fenitoina și carbamazepina, pot reduce nivelurile de atazanavir. Medicamentele care cresc pH-ul gastric pot reduce absorbția atazanavirului: inhibitorii pompei de protoni sunt contraindicați; blocantele H-2 trebuie administrate la 12 ore distanță de atazanavir; atazanavirul trebuie administrat cu cel puțin 2 ore înainte sau 1 oră după antiacide, inclusiv preparatele tamponate cu didanozină. Utilizarea concomitentă cu ritonavir crește toxicitatea hepatică și este contraindicată.

**Sarcina și alăptare.** Categoria de risc B în timpul sarcinii. Alăptarea nu trebuie întreprinsă.

## AZITROMICINĂ

**Clasa:** macrolide.

**Prezentări.** Capsule conținând 250, 500 sau 1.000 mg; suspensie orală conținând 40 mg/ml (flacoane conținând 600, 900 sau 1.500 mg); flacon conținând 500 mg.

**Spectru activ.** Activ împotriva Al. *catarrhalis, Chlamydia* sp, *Legionella* sp, *Mycoplasma pneumoniae, Bordetella pertussis, Borrelia burgdorferi, Neisseria sp, H. influenzae, Streptococcus* sp și a multor tulpini de stafilococi dobândiți în comunitate. Activitate bună împotriva *T. gondii* și *Mycobacterium avium.* Activ împotriva *Campylobacter, Shigella.*

sp și *Salmonella* sp. De asemenea, activ împotriva *Leishmania brasiliensis, Leishmania donovani* și *Leishmania major.*

**UTILIZĂRI principale.** Infecții bacteriene ale căilor respiratorii, țesuturilor moi, pielii și sinuzitei acute. Tratamentul și profilaxia micobacteriozelor atipice la pacienții cu SIDA. Uretrită și cervicită, datorită activității sale bune împotriva agenților patogeni implicați și

timpului de înjumătățire lung. Tratamentul *shigelozei,* febrei tifoide și tusei convulsive. Eradicarea stării de purtător meningococic. Tratament alternativ pentru gonoree, leishmanioză cutanată și donovanoză.

**Doze uzuale:** 10 mg/kg zilnic timp de 3 până la 5 zile pentru tratamentul infecțiilor cutanate, sinuzitei, otitei, shigellozei și salmonelozei; 7 până la 10 zile pentru tratamentul pneumoniei. Aprobat în doză unică de 30 mg/kg pentru tratamentul otitei medii acute. Faringită streptococică: 12 mg/kg/zi timp de 5 zile sau 20 mg/kg/zi timp de 3 zile. Șancru: doză unică de 20 mg/kg (maxim 1 g). Uretrită/cervicită chlamidiană: doză unică de 10 mg/kg. Trahom: doză unică de 20 mg/kg (maxim 1 g). *Infecții cu Campylobacter:* 10 mg/kg, maxim 500 mg, o dată pe zi timp de 5 zile. Pentru prevenirea și tratamentul micobacteriozelor atipice la pacienții cu HIV, 5 mg/kg/zi sau 20 mg/kg o dată pe săptămână. Babezioză: 12 mg/kg/zi timp de 7 până la 10 zile, în combinație cu atovaquonă. Tratamentul și profilaxia tusei convulsive: 10 până la 12 mg/kg/zi, maxim 500 mg, timp de 5 până la 7 zile. Profilaxia endocarditei: 15 mg/kg, cu 1 oră înainte de procedură. Eradicarea stării de purtător de meningococ: adolescenți și adulți, 500 mg într-o singură doză.

**Stabilitate.** Soluția reconstituită poate fi păstrată la temperatura camerei (15 până la 30°C) timp de până la 5 zile.

**Mod de administrare.** Când se administrează oral, se administrează pe stomacul gol cu cel puțin 1 oră înainte sau 2 ore după masă. Prezența alimentelor poate reduce biodisponibilitatea acestuia cu până la 50%.

**Ajustarea funcției renale.** Inutilă.

**Terapia de substituție în timpul dializei.** Inutilă.

**Reacții adverse.** Pot apărea greață, diaree, dureri abdominale, dureri de cap și amețeli, dar sunt rare. Pierderea auzului poate apărea în cazul utilizării de doze mari.

**Interacțiuni.** Antiacidele pe bază de aluminiu sau magneziu scad absorbția azitromicinei. Pot crește nivelurile serice de tacrolimus, fenitoină, alcaloizi din ergot, alfentanil, astemizol, terfenadină, bromocriptină, ciclosporină, digoxină, disopiramidă și triazolam. Nelfinavir poate crește nivelurile serice de azitromicină.

**Sarcină și alăptare.** Sigur în timpul sarcinii (categoria de risc B).

## AZTREONAM

**Clasă:** Monobactam.

**Prezentări.** Flacon conținând 0,5 g sau 1 g.

**Spectru.** Activ împotriva *P. aeruginosa, Haemophilus sp., Neisseria sp., M. catarrhalis.* Inhibă majoritatea tulpinilor de *E. coli, Hafnia alvei, Klebsiella sp., Proteus sp., Providencia sp., Morganella sp., Salmonella sp* . și Shigella *sp* . De asemenea, este activ împotriva *Aeromonas hydrophilia și Plesiomonas shigelloides. Pseudomonas non-aeruginoasă* este rezistentă, la fel ca majoritatea tulpinilor de *Acinetobacter calcoaceticus, Achromobacter xylosoxidans, Alcaligenes sp* . și *S. maltophilia.* Enterobacter sp. rezistent la cefalosporinele de generația a treia este în general rezistent la aztreonam. Nu acționează asupra bacteriilor Gram-pozitive și anaerobe. Sinergic cu ticarcilina-clavulanat împotriva *S. maltophilia.*

**UTILIZĂRI principale.** Infecții ale tractului urinar, infecții ale tractului respirator inferior,

infecții ale pielii și ale anexei cutanate, infecții intraabdominale sau ginecologice și septicemii cauzate de microorganisme gram-negative sensibile.

**Doze uzuale:** 90 până la 200 mg/kg/zi, la fiecare 6 sau 8 ore. Maxim 8 g/zi. **Nou-născuți:** *Până la șapte zile, până la 2 kg:* 60 mg/kg zilnic, la fiecare 12 ore. *Până la șapte zile, peste 2 kg:* 90 mg/kg zilnic, la fiecare 8 ore. *Peste șapte zile, sub 1200 g:* 60 mg/kg zilnic, la fiecare 12 ore. *Peste șapte zile, între 1200 și 2000 g:* 90 mg/kg zilnic, la fiecare 8 ore. *Peste șapte zile, peste 2 kg:* 120 până la 200 mg/kg zilnic, la fiecare 6 ore. Adulți: 1 g, intravenos sau intramuscular, la fiecare 8 ore. Pentru infecții severe, 2 g intravenos sau intramuscular la fiecare 6 sau 8 ore. Pentru infecții ale tractului urinar cauzate de bacterii gram-negative, 500 mg intramuscular la fiecare 8 sau 12 ore.

**Stabilitate.** Soluțiile reconstituite sau diluate sunt stabile timp de 4 ore la temperatura camerei sau timp de 7 zile la frigider.

**Incompatibilități.** Ampicilină, metronidazol.

**Mod de administrare.** Pentru administrare intramusculară, se reconstituie pulberea liofilizată în 1,5 până la 3 ml de apă distilată sau soluție salină fiziologică. Pentru administrare intravenoasă directă, se utilizează un volum de 6 până la 10 ml de apă distilată. Pentru perfuzie intravenoasă, se diluează soluția inițială cu soluție salină fiziologică, soluție de glucoză, soluție salină de glucoză sau soluție Ringer cu sau fără lactat de sodiu, menținând concentrația soluției finale la 20 mg/ml. Perfuzia trebuie administrată pe parcursul a 20 până la 60 de minute.

### Ajustarea funcției renale

| DCE (mL/min) | > 30 | 10-30 | < 10 |
|---|---|---|---|
| Doză (%) | 100 | 50 | 25 |

**Terapie de substituție în dializă.** În hemodializă, administrați o doză suplimentară după fiecare sesiune de hemodializă. În dializa peritoneală ambulatorie continuă, utilizați 25% din doza uzuală.

**Reacții adverse.** Tolerabilitate excelentă. Principalele reacții adverse sunt cutanate și gastrointestinale, cum ar fi diareea, greața și vărsăturile. Colita pseudomembranoasă este rară. Poate provoca o creștere a transaminazelor și a fosfatazei alcaline, dar simptomele disfuncției hepatobiliare sunt mai puțin frecvente. Nefrotoxicitatea este rară, dar există raportări de niveluri crescute ale creatininei serice. Nu există descrieri de sângerare sau anomalii plachetare, dar pot apărea modificări ale timpului de protrombină și KTTR. Pot apărea eozinofilie, un test Coombs pozitiv și reacții de hipersensibilitate. **Interacțiuni.** Acționează sinergic cu aminoglicozidele împotriva *P. aeruginosa* și a unor enterobacteriacee.

**Sarcină și alăptare.** Probabil sigur. Categoria de risc B, conform producătorului. Doar 1% din doză trece în laptele matern.

**Observații:** Nu există reacții încrucișate cu peniciline sau cefalosporine. Traversează bariera hematoencefalică.

## BENZONIDAZOL

**Clasă:** antiparazitar.

**Prezentare.** Comprimate conținând 100 mg.

**Spectru.** Activ împotriva *Trypanosoma cruzi.*

**Utilizări principale:** Infecție *cu T. cruzi* (orice stadiu, inclusiv asimptomatic).

**Doze uzuale:** 5 până la 10 mg/kg zilnic, la fiecare 12 ore, timp de 60 de zile. Adulți: 5 până la 7,5 mg/kg zilnic, la fiecare 12 ore, timp de 60 de zile.

**Ajustarea în funcție de funcția renală:** Nu este disponibilă.

**Terapia de substituție în timpul dializei:** Nu este disponibilă.

**Reacții adverse.** Modificări ale pielii (dermatită fotosensibilă și eritem multiform), intoleranță gastrică, mielosupresie și neurită periferică reversibilă, în general la sfârșitul perioadei de tratament.

**Interacțiuni.** Indisponibil.

**Sarcina și alăptare.** Contraindicat în timpul sarcinii.

**Observații.** În faza acută a bolii Chagas sau în faza cronică recentă, obiectivul este obținerea unor rezultate negative la serologie, xenodiagnostic și PCR. În faza cronică, deși xenodiagnosticul poate fi negativ, testele imunologice rămân adesea pozitive și nu se poate lua în considerare o vindecare clinică definitivă.

## CAMBENDAZOL

**Clasă:** antiparazitar.

**Prezentări.** Comprimate conținând 180 mg; suspensie conținând 6 mg/ml.

**Spectru.** Activ împotriva *Strongyloides stercora, Lagochilascaris minor și Trichinella spiralis.*

**Utilizări principale:** Strongiloidiază și lagochilascariază.

**Doze uzuale.** Copii și adulți: strongiloidiază, 5 mg/kg, PO, doză unică; lagochilascarioză, 20 mg/kg zilnic, PO, timp de 5 zile, repetați 4 serii cu intervale între 10 zile și 1 lună. În caz de leziuni ale SNC, utilizați 30 mg/kg zilnic.

**Ajustarea funcției renale.** Nu este necesară.

**Terapie de substituție în timpul dializei.** Nu este necesară.

**Reacții adverse.** Dureri abdominale, cefalee, astenie, amețeli, diaree și greață (rare).

**Interacțiuni.** Potențează toxicitatea xantinelor.

**Sarcină și alăptare.** Nu este recomandat în timpul sarcinii.

## CASPOFUNGINA

**Clasă:** echinocandină antifungică.

**Prezentări.** Flacon conținând 50 sau 75 mg.

**Spectru.** Activ împotriva tuturor speciilor de Candida *; Aspergillus* sp.

**Utilizări principale: Infecții** severe *cu Candida și Aspergillus,* excluzând infecțiile tractului urinar.

**Doze uzuale:** Dozele nu sunt încă definite la copii. Datele preliminare sugerează o doză de încărcare de 1 mg/kg, urmată de o doză de întreținere de 0,75 până la 1 mg/kg/zi la fiecare 24 de ore. Alternativ, se poate administra doză de întreținere cu 50 mg/m² / zi. Un studiu efectuat pe nou-născuți a utilizat cu succes și în siguranță 1 mg/kg/zi timp de 2 zile, urmată de 2 mg/kg/zi timp de până la 28 de zile. La pacienții care utilizează rifampicină, se crește doza cu 30 până la 40%. Adulți: doză de încărcare de 70 mg, urmată de o doză de întreținere cu 50 mg/zi la fiecare 24 de ore. La pacienții care utilizează rifampicină, se menține doza de 70 mg.

**Stabilitate și mod de administrare.** A se păstra flaconul la frigider (2 până la 8°C). Soluția reconstituită cu soluție salină fiziologică poate fi păstrată la frigider timp de 1 oră înainte de prepararea soluției finale pentru perfuzie. Soluția finală poate fi păstrată timp de 24 de ore la temperatura camerei sau timp de 48 de ore la frigider. Caspofungina nu este stabilă în soluții de glucoză.

**Ajustări ale funcției renale și ale substituției renale în timpul dializei.** Nu sunt necesare.

**Ajustarea în insuficiența hepatică.** Child-Pugh 7 până la 9: reducerea dozei cu 30%.

**Reacții adverse.** În general, este bine tolerat. Pot apărea edem facial sau periferic, frisoane, febră, cefalee, insomnie, erupții cutanate, mâncărime și diaree.

Vărsături, greață, dureri abdominale, valori crescute ale enzimelor hepatice, eozinofilie, anemie, neutropenie, flebită, tremor, parestezii, mialgie, valori crescute ale creatininei, proteinurie, hematurie, bronhospasm, dispnee, anafilaxie, sindrom respirator acut sever.

**Interacțiuni.** Scade concentrațiile de tacrolimus (monitorizarea nivelurilor serice). Ciclosporina poate crește nivelurile serice de caspofungină. Rifampicina reduce concentrațiile de caspofungină cu 30%. Efavirenzul, nevirapina, fenitoina, dexametazona și carbamazepina pot scădea concentrațiile serice de caspofungină.

**Sarcină și alăptare.** Informații nu sunt disponibile.

**Note:** Nu atinge concentrații terapeutice în urină. Acționează sinergic cu voriconazol, amfotericină B și terbinafină.

## CEFACLOR

**Clasa:** cefalosporine de a doua generație.

**Prezentări.** Comprimate sau capsule de 250 sau 500 mg; suspensie cu 125, 250 sau 75 mg/5 ml.

**Spectru.** *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus sp, Staphylococcus aureus, E. coli, P. mirabilis, H. influenzae, M. catarrhalis.* Activitatea sa împotriva anaerobilor este scăzută și limitată la germenii din cavitatea bucală.

**Utilizări principale:** infecții ale tractului urinar, infecții ale pielii și țesuturilor moi și infecții ale tractului respirator.

**Doze uzuale.** *Până la vârsta de o săptămână:* 20 până la 40 mg/kg/zi, la fiecare 8 sau 12 ore. *De la 1 la 4 săptămâni:* 20 până la 40 mg/kg/zi, la fiecare 6 sau 8 ore. *Peste patru săptămâni:* 20 până la 40 mg/kg/zi, la fiecare 8 sau 12 ore. Adulți și copii peste 40 kg: 0,25 până la 0,5 g, oral, la fiecare 8 ore; doza maximă de 4 g/zi.

**Stabilitate.** Suspensia reconstituită trebuie păstrată la frigider până la 14 zile.

**Mod de administrare.** Administrarea cu alimente întârzie absorbția.

**Ajustarea funcției renale**

| DCE (mL/min) | > 50 | 50-10 | <10 |
|---|---|---|---|
| Doză (%) | 100 | 100 | 50 |

**Terapie de substituție în dializă (adulți).** Doză de 250 mg după hemodializă. În dializa peritoneală ambulatorie continuă, 250 mg la fiecare 8 sau 12 ore. Nu sunt disponibile date pentru hemodializa venovenoasă sau arteriovenoasă continuă.

**Reacții adverse.** Hipersensibilitate (erupție maculopapulară, urticarie, febră, eozinofilie, bronhospasm, anafilaxie). Unii pacienți alergici la penicilină sunt și alergici la cefalosporine. Test Coombs pozitiv, rareori hemoliză, granulocitopenie și trombocitopenie. Diaree, necroză tubulară renală și nefrită interstițială (rară) și boală a serului.

**Interacțiuni.** Aminoglicozidele, diureticele de ansă și vancomicina potențează nefrotoxicitatea.

**Sarcină și alăptare.** Sigur. Risc B, conform producătorului. Sigur în timpul alăptării.

**Observații:** Concentrații scăzute în secrețiile urechii medii, ceea ce duce la unele eșecuri terapeutice atunci când este utilizat în otita medie. Creșterea rezistenței în rândul pneumococilor.

## CEFADROXIL

**Clasa:** cefalosporine de primă generație.

**Prezentări.** Capsule și comprimate cu 500 mg; comprimate cu 1000 mg; suspensie cu 250 sau 500 mg/5 ml.

**Spectru.** *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus sp., Staphylococcus sp.* Sensibil la oxacilină. Unele bacterii gram-negative *(E. coli, K. pneumoniae, P. mirabilis).* Activitatea sa împotriva anaerobiozei este scăzută și limitată la germenii din cavitatea bucală.

**Utilizări principale:** infecții ale tractului urinar, infecții ale pielii și țesuturilor moi și infecții ale tractului respirator.

**Doze uzuale.** Peste patru săptămâni de viață: 30 mg/kg/zi în 2 doze. Maxim 2 g pe zi.

**Stabilitate.** Suspensia, după reconstituire, poate fi păstrată la frigider până la 14 zile.

**Mod de administrare.** Administrarea cu alimente nu modifică semnificativ absorbția.

**Ajustarea funcției renale**

| DCE (mL/min) | > 50 | 10-25 | <10 |
|---|---|---|---|
| Interval (h) | 12 | 24 | 36 |

**Terapie de substituție în dializă (adulți).** Se administrează 500 mg după hemodializă. În dializa peritoneală ambulatorie continuă (CAPD), se utilizează 500 mg la fiecare 24 de ore.

**Reacții adverse.** Hipersensibilitate (erupție maculopapulară, urticarie, febră, eozinofilie, bronhospasm, anafilaxie). Unii pacienți alergici la penicilină sunt alergici și la cefalosporine. Test Coombs pozitiv, rareori hemoliză.

Granulocitopenie și trombocitopenie. Diaree, necroză tubulară renală și nefrită interstițială (rare), transaminaze crescute.

**Interacțiuni.** Aminoglicozidele, diureticele de ansă și vancomicina potențează nefrotoxicitatea.

**Sarcină și alăptare.** Probabil sigur; categoria de risc B, conform producătorului.

**Observații.** Testele Coombs tind să fie temporar pozitive în timpul și după tratament. Acest lucru poate apărea și la nou-născuții ale căror mame au fost tratate cu cefadroxil. Testele de reducere a glicozuriei pot da rezultate fals crescute.

## CEFALEXINĂ

**Clasa:** cefalosporine de primă generație.

**Prezentări.** Capsule și comprimate filmate cu 250 și 500 mg; suspensie orală cu 125 sau 250 mg/5 ml.

**Spectru.** *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus sp. și Staphylococcus sp.* sensibile la oxacilină; unele bacterii gram-negative *(E. coli, K. pneumoniae, P. mirabilis).* Activitatea sa împotriva anaerobilor este scăzută și limitată la germenii din cavitatea bucală.

**Utilizări principale:** infecții ale tractului urinar, infecții ale pielii și țesuturilor moi și infecții ale tractului respirator.

**Doze uzuale.** Nu se recomandă sugarilor cu vârsta de până la patru săptămâni; după patru săptămâni, 25 până la 100 mg/kg/zi, oral, la fiecare 6 până la 8 ore. Adulți și copii peste 40 kg: 250 mg până la 1 g, la fiecare 6 până la 8 ore, doza maximă de 4 g pe zi.

**Stabilitate.** După reconstituire, suspensia poate fi păstrată la frigider până la 14 zile. Unele mărci recomandă **evitarea** refrigerării.

**Mod de administrare.** Dacă se administrează cu alimente, concentrația serică maximă este întârziată, dar absorbția totală a medicamentului nu este redusă.

**Ajustarea funcției renale**

| DCE (mL/min) | > 40 | 40-10 | < 10 |
|---|---|---|---|
| Interval (h) | 6-8 | 8-12 | 12-24 |

**Terapie de substituție în dializă.** Doză de 250 mg după hemodializă; în dializă

peritoneală ambulatorie continuă, se administrează 250 mg la fiecare 8 sau 12 ore.

**Reacții adverse.** Hipersensibilitate (erupție maculopapulară, urticarie, febră, eozinofilie, bronhospasm, anafilaxie). Unii pacienți alergici la penicilină sunt alergici și la cefalosporine. Test Coombs pozitiv, rar hemoliză, granulocitopenie și trombocitopenie. Diaree, necroză tubulară renală și nefrită interstițială (rară), creșterea transaminazelor.

**Interacțiuni.** Aminoglicozidele, diureticele de ansă și vancomicina potențează nefrotoxicitatea.

**Sarcină și alăptare.** Sigur. Categoria de risc B, conform producătorului. Sigur în timpul alăptării.

## Cefalotină

**Clasa:** cefalosporine de primă generație.

**Prezentare:** Flacon conținând 1 g.

**Spectru:** *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus sp., Staphylococcus sp.,* unele bacterii gram-negative *(E. coli, K. pneumoniae, R. mirabilis).* Activitatea sa împotriva anaerobelor este scăzută.

**Utilizări principale:** Pneumonie, infecții ale tractului urinar, infecții ale pielii și țesuturilor moi, infecții ale tractului respirator superior și profilaxie chirurgicală.

**Doze uzuale.** *Până la vârsta de o săptămână:* 40 mg/kg zilnic, la fiecare 8 sau 12 ore. *1 până la 4 săptămâni:* 60 până la 80 mg/kg zilnic, la fiecare 6 sau 8 ore. *Peste patru săptămâni:* 75 până la 160 mg/kg zilnic, la fiecare 4 sau 6 ore. Adulți și copii peste 40 kg: 0,5 până la 2 g intravenos, la fiecare 4 sau 6 ore; doza maximă de 12 g zilnic.

**Stabilitate.** Soluția reconstituită este stabilă timp de 12 ore la temperatura camerei și timp de 4 zile dacă este păstrată la frigider. Pentru perfuzie intravenoasă, diluarea cu ser fiziologic sau soluție de glucoză este stabilă timp de 24 de ore la temperatura camerei sau timp de 4 zile dacă este păstrată la frigider.

**Incompatibilități.** Aminoglicozide, antimicrobiene în general, barbiturice, bleomicină, dopamină, doxorubicină, eritromicină, lipide și tetraciclină.

**Mod de administrare.** Injecție intramusculară: adăugați 4 ml de apă distilată la pulberea liofilizată; injecție intravenoasă directă: adăugați 10 ml de apă distilată la pulberea liofilizată; perfuzie intravenoasă: diluați soluția inițială cu soluție salină fiziologică sau soluție de glucoză până la o concentrație de 20 mg/ml. Perfuzați timp de 30 de minute.

### Ajustarea funcției renale

| DCE (mL/min) | > 50 | 50-10 | < 10 |
|---|---|---|---|
| Interval (h) | 6 | 6-8 | 12 |

**Terapie de substituție în dializă (adulți).** Se administrează o doză de 500 mg după hemodializă. În dializa peritoneală ambulatorie continuă, 0,5 până la 1 g la fiecare 12 ore.

**Reacții adverse.** Hipersensibilitate (erupție maculopapulară, urticarie, febră, eozinofilie, bronhospasm, anafilaxie). Unii pacienți alergici la penicilină sunt alergici și la

cefalosporine. Tromboflebită, test Coombs pozitiv, rară.

Reacțiile adverse rare includ hemoliza, granulocitopenia și trombocitopenia. Diareea, necroza tubulară renală și nefrita interstițială (rară), precum și valorile crescute ale transaminazelor sunt, de asemenea, frecvente.

**Interacțiuni.** Aminoglicozidele, diureticele de ansă și vancomicina potențează nefrotoxicitatea.

**Sarcină și alăptare.** Probabil sigur. Categoria de risc B, conform producătorului. Sigur în timpul alăptării.

**Note:** Nu traversează bariera hematoencefalică. Foarte dureros în cazul administrării intramusculare. Conține 2,8 mEq de sodiu și 30 mg de bicarbonat per gram.

## CEFAZOLINĂ

**Clasa:** cefalosporine de primă generație.

**Prezentări.** Cefazolin - flacoane a 2, 50, 500 și 1.000 mg.

**Spectru.** *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus sp, Staphylococcus sp.* Unele bacterii gram-negative *(E. coli, K. pneumoniae, R. mirabilis).* Activitatea sa împotriva anaerobilor este scăzută și limitată la germenii din cavitatea bucală.

**Utilizări principale:** Profilaxie chirurgicală, pneumonie, infecții ale tractului urinar, infecții ale pielii și țesuturilor moi și infecții ale tractului respirator superior.

**Doze uzuale.** *Până la vârsta de o săptămână:* 15 până la 20 mg/kg, la fiecare 12 ore. *De la 1 la 4 săptămâni:* 15 până la 20 mg/kg, la fiecare 8 sau 12 ore. *Peste patru săptămâni:* 8 până la 25 mg/kg, la fiecare 6 sau 8 ore. Adulți și copii peste 40 kg: 0,5 până la 1,5 g, intravenos sau intramuscular, la fiecare 6 sau 8 ore; doza maximă de 6 g pe zi.

**Stabilitate.** Soluția reconstituită este stabilă timp de 24 de ore la temperatura camerei și timp de 10 zile dacă este păstrată la frigider. Pentru perfuzie intravenoasă, diluarea cu ser fiziologic sau soluție de glucoză este stabilă timp de 24 de ore la temperatura camerei sau timp de 4 zile dacă este păstrată la frigider.

**Incompatibilități.** Barbiturice, eritromicină și gluconat de calciu.

**Mod de administrare.** Pentru administrare intramusculară, se adaugă 2 până la 4 ml de apă distilată sau soluție salină fiziologică la pulberea liofilizată. Pentru administrare intravenoasă directă, se adaugă 5 până la 10 ml de apă distilată la pulberea liofilizată. Pentru perfuzie intravenoasă, se poate utiliza ca diluanți soluție salină fiziologică, glucoză, soluție salină de glucoză sau soluție Ringer cu sau fără lactat de sodiu, respectând o concentrație finală între 10 și 20 mg/ml. Perfuzia trebuie administrată pe parcursul a 30 de minute.

### Ajustarea funcției renale

| | | | |
|---|---|---|---|
| DCE (mL/min) | > 50 | 30-10 | < 10 |
| Interval (h) | 6/8 | 12 | 24 |

**Doză de înlocuire în dializă (adulți):** 0,5 până la 1 g după hemodializă; în dializă peritoneală ambulatorie continuă, 0,5 g la fiecare 12 ore.

**Reacții adverse.** Hipersensibilitate (erupție maculopapulară, urticarie, febră, eozinofilie, bronhospasm, anafilaxie). Unii pacienți alergici la penicilină sunt alergici și la cefalosporine. Tromboflebită, test Coombs pozitiv, rar hemoliză, granulocitopenie și trombocitopenie, tulburări de coagulare la pacienții uremici. Diaree, necroză tubulară renală și nefrită interstițială (rară), creșterea transaminazelor.

**Interacțiuni.** Aminoglicozidele, diureticele de ansă și vancomicina potențează nefrotoxicitatea.

**Sarcină și alăptare.** Probabil sigur; categoria de risc B, conform producătorului. Sigur în timpul alăptării.

**Observații:** Atinge niveluri adecvate după administrare intramusculară și este bine tolerat pe această cale. Nu traversează bariera hematoencefalică. Conține 2 mEq de sodiu per gram.

## CEFEPIMA

**Clasa:** cefalosporine de generația a patra.

**Prezentări.** Flacon conținând 0,5, 1 sau 2 g.

**Spectru.** Activitate excelentă împotriva bacteriilor Gram-negative *(E. coli, Klebsiella* sp, *Proteus* sp, *Haemophilus influenzae, Neisseria* sp, *Enterobacter* sp, *Shigella* sp, *Moraxella sp).* Activitate bună împotriva mai multor bacterii Gram-pozitive, similară cefalosporinelor de primă generație. Activ împotriva majorității tulpinilor de *Pseudomonas aeruginosa.* Majoritatea tulpinilor de *Acinetobacter sp* sunt rezistente. Nu prezintă activitate împotriva *Staphylococcus aureus , Enterococcus sp și Listeria sp* rezistente la oxacilină . Nu prezintă activitate semnificativă împotriva bacteriilor anaerobe.

**Utilizări principale:** Pneumonie, infecții ale tractului urinar, infecții intraabdominale (în combinație cu agenți anaerobi), septicemie și febră la pacienții neutropenici. Utilizare preferată în infecțiile nosocomiale.

**Doze uzuale:** 100 până la 150 mg/kg zilnic, la fiecare 8 sau 12 ore. Adulți: 1 până la 2 g, intravenos sau intramuscular, la fiecare 12 ore. În infecțiile severe, se pot utiliza 2 g intravenos la fiecare 8 ore; doza maximă de 6 g pe zi.

**Stabilitate.** Soluțiile sau diluțiile reconstituite sunt stabile timp de 24 de ore la temperatura camerei sau timp de 7 zile la frigider.

**Incompatibilități.** Aminoglicozide, metronidazol, netilmicină și vancomicină.

**Mod de administrare.** Pentru administrare intramusculară, se reconstituie pulberea liofilizată într-un volum de 1,5 până la 10 ml de apă distilată sau soluție salină fiziologică. Pentru administrare intravenoasă directă, se utilizează un volum de 5 până la 10 ml de soluție.

Aceiași diluanți. Soluțiile pentru perfuzie intravenoasă pot fi obținute prin diluarea soluției inițiale cu soluție salină fiziologică, soluție de glucoză, soluție salină de glucoză sau soluție Ringer lactat, observând concentrații finale de până la 40 mg/ml. Se perfuzează timp de 30 de minute.

**Ajustarea funcției renale (adulți)**

| DCE (mL/min) | > 50 | 10-50 | < 10 |
|---|---|---|---|
| Interval (h) | 12 | 16/24 | 24/48 |

**Terapie de substituție în dializă (adulți).** Doză de 1 g după hemodializă. În dializă peritoneală ambulatorie continuă, 1 g pe parcursul a 24 până la 48 de ore.

**Reacții adverse.** Reacții alergice (urticarie, mâncărime, febră). Stare de rău, diaree, greață, vărsături, dispepsie, vedere încețoșată, amețeli, modificări ale testelor funcționale hepatice. Utilizarea prelungită poate duce la colită pseudomembranoasă și suprainfecție. Persoanele cu antecedente de anafilaxie la penicilină nu trebuie să utilizeze cefepimă. Encefalopatia poate apărea la pacienții cu insuficiență renală.

**Interacțiuni.** Sinergic cu aztreonam împotriva *R. aeruginosa.*

**Sarcină și alăptare.** Probabil sigur. Nivel de risc B, conform producătorului.

**Notă:** Are un potențial scăzut de a induce beta-lactamază.

## CEFOTAXIMĂ

**Clasa:** cefalosporine de generația a treia.

**Prezentare:** Flacon conținând 500 mg sau 1 g.

**Spectru.** Activ împotriva majorității cocilor Gram-pozitivi, cu excepția *Staphylococcus aureus* rezistent la oxacilină și *Enterococcus* sp. Activitate bună împotriva bacteriilor Gram-negative *(E. coli, Klebsiella* sp, *Proteus* sp, *H. influenzae, Neisseria* sp, *Shigella sp, Moraxella sp). Citrobacter sp, Enterobacter sp, Serratia sp* și *Providencia* sp pot dezvolta rezistență în timpul tratamentului. Majoritatea tulpinilor de *Acinetobacter sp* și *Pseudomonas aeruginosa sunt* rezistente. Nu are activitate împotriva bacteriilor anaerobe și a bacililor Gram-pozitivi, cum ar fi *Listeria.*

**UTILIZĂRI principale.** Pneumonie, infecții ale tractului urinar, meningită, infecții intraabdominale (în combinație cu agenți anaerobi), infecții ale tractului respirator superior, sepsis neonatal cu debut tardiv și bacteriemie. Se utilizează de preferință în infecțiile cauzate de germeni dobândiți în spital.

**Doze uzuale.** *Până la o săptămână:* 25 până la 50 mg/kg la fiecare 12 ore. *De la 1 la 4 săptămâni:* 25 până la 50 mg/kg la fiecare 8 ore. *Peste patru săptămâni:* 50 până la 180 mg/kg zilnic, la fiecare 4 sau 6 ore. Adulți: 1 până la 2 g, intravenos sau intramuscular, la fiecare 6 ore.

6 sau la fiecare 8 ore. Doze de 2 g, până la fiecare 4 ore, au fost sugerate pentru pacienții grav bolnavi.

**Stabilitate.** Soluțiile reconstituite sunt stabile timp de 24 de ore la temperatura camerei sau timp de 10 zile la frigider. Soluțiile diluate își mențin stabilitatea timp de 24 de ore la temperatura camerei și timp de 5 zile la frigider.

**Incompatibilități:** bicarbonat de sodiu, aminoglicozide, metronidazol, peniciline și aminofilină.

**Mod de administrare.** Pentru injecție intramusculară, se reconstituie pulberea în 2

până la 3 ml de apă distilată. Pentru administrare intravenoasă directă, se diluează pulberea în 10 ml de apă distilată, iar pentru perfuzie intravenoasă, se diluează soluția inițială în ser fiziologic, soluție de glucoză, soluție salină de glucoză sau soluție Ringer lactat, menținând o concentrație finală de 10 mg/ml. Se perfuzează timp de 20 până la 30 de minute.

**Ajustați doza în funcție de funcția renală.** ECG < 20 ml/min: reduceți doza cu 50%.

**Terapie de substituție în dializă (adulți).** Doză de 1 g după hemodializă. În dializă peritoneală ambulatorie continuă, 1 g/zi.

**Reacții adverse.** Hipersensibilitate (erupție maculopapulară, urticarie, febră, eozinofilie, bronhospasm, anafilaxie). Unii pacienți alergici la penicilină sunt, de asemenea, alergici la cefotaximă și alte cefalosporine. Tromboflebită, test Coombs pozitiv, rar hemoliză, granulocitopenie și trombocitopenie. Diaree, necroză tubulară renală și nefrită interstițială (rară). Creșterea transaminazelor, suprainfecție și colită pseudomembranoasă.

**Interacțiuni.** Aminoglicozidele, diureticele de ansă și vancomicina potențează nefrotoxicitatea.

**Sarcină și alăptare.** Sigur. Categoria de risc B, conform producătorului.

**Note:** Conține 2,2 mEq de sodiu per gram.

## Cefoxitină

**Clasa:** cefalosporine de a doua generație.

**Prezentări.** Flacon conținând 1 sau 2 g.

**Spectru.** Activitatea împotriva cocilor Gram-pozitivi este mai mică decât cea a cefalosporinelor de primă generație. Acțiune extinsă împotriva bacteriilor Gram-negative *(E. coli, K. pneumoniae, Proteus sp, H. influenzae)* și anaerobelor, inclusiv majoritatea tulpinilor de *Bacteroides fragilis.*

**Utilizări principale:** Profilaxia în intervențiile chirurgicale colorectale, infecții intraabdominale.

**Doze uzuale.** *Până la vârsta de patru săptămâni:* 90 până la 100 mg/kg/zi, în 3 doze. *Peste patru săptămâni:* 80 până la 160 mg/kg/zi, în 4 până la 6 doze. Adulți: 1 până la 2 g, intravenos sau intramuscular, la fiecare 6 sau 8 ore; doza maximă de 12 g/zi.

**Stabilitate.** Soluția reconstituită este stabilă timp de 24 de ore la temperatura camerei sau timp de 48 de ore la frigider. Pentru perfuzie intravenoasă se poate utiliza glucoză sau soluție salină.

**Mod de administrare. Intramuscular sau intravenos.** Administrarea intravenoasă în *bolus* trebuie făcută lent, pe parcursul a 3 până la 5 minute, la o concentrație care să nu depășească 100 mg/ml, sau în perfuzie, pe parcursul a 10 până la 60 de minute, cu o concentrație care să nu depășească 40 mg/ml.

### Ajustarea funcției renale

| DCE (mL/min) | > 50 | 50-30 | 10-30 | < 10 |
|---|---|---|---|---|

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Interval (h) | 6/8 | 8/12 1 | 2-24 | 24-48 |

**Terapie de substituție în dializă (adulți).** Doză de 1 g după hemodializă. În dializă peritoneală ambulatorie continuă, 1 g la fiecare 24 de ore.

**Reacții adverse.** Hipersensibilitate (erupție maculopapulară, urticarie, febră, eozinofilie, bronhospasm, anafilaxie). Unii pacienți alergici la penicilină sunt și alergici la cefalosporine. Tromboflebită, test Coombs pozitiv, rar hemoliză, granulocitopenie și trombocitopenie. Diaree, necroză tubulară renală și nefrită interstițială (rară) și modificări ale testelor funcționale hepatice.

**Interacțiuni.** Aminoglicozidele, diureticele de ansă și vancomicina potențează nefrotoxicitatea.

**Sarcină și alăptare.** Sigur. Categoria de risc B, conform producătorului. Sigur în timpul alăptării.

**Observații:** Nu atinge niveluri terapeutice în SNC. Inductor puternic al producției de beta-lactamaze la unele bacterii Gram-negative.

## CEFTAZIDIMĂ

**Clasa:** cefalosporine de generația a treia.

**Prezentări.** Flacon conținând 1 sau 2 g.

**Spectru.** Activ împotriva cocilor Gram-pozitivi, cu excepția *Staphylococcus aureus și Enterococcus sp.* rezistenți la oxacilină , dar inferior altor cefalosporine de generația a treia împotriva acestor germeni. Activitate bună împotriva bacteriilor Gram-negative *(E. coli, Klebsiella sp., Proteus sp., H. influenzae, Neisseria sp., Shigella sp., Moraxella sp.). Citrobacter sp., Enterobacter sp., Serratia sp.* și *Providencia sp.* pot dezvolta rezistență în timpul tratamentului. Majoritatea tulpinilor de *Acinetobacter sp.* sunt rezistente. Nu are activitate împotriva germenilor anaerobi și a bacililor Gram-pozitivi, cum ar fi *Listeria.* Activitate bună împotriva *Pseudomonas aeruginosa,* fiind considerată cefalosporina de elecție în tratamentul infecțiilor cauzate de acest germen.

**Utilizări principale: Pneumonie, infecții ale tractului urinar, meningită, infecții intraabdominale (în combinație cu agenți anaerobi),** infecții *cu Pseudomonas aegypti* .

*Boală rugoasă* și bacteriemie. Se utilizează de preferință în infecțiile cauzate de germeni dobândiți în spital.

**Doze uzuale.** *Până la vârsta de o săptămână:* 60 până la 100 mg/kg zilnic, la fiecare 8 sau 12 ore. *Peste patru săptămâni:* 30 până la 50 mg/kg, la fiecare 8 ore. **Fibroză chistică:** 200 mg/kg zilnic, la fiecare 6 ore. Adulți: 0,5 până la 2 g, intravenos sau intramuscular, la fiecare 8 ore. Utilizarea perfuziei continue sau a administrării la intervale scurte poate fi utilă în infecțiile severe *cu R. aeruginosa* care nu răspund la tratamentul convențional.

**Stabilitate.** Soluția reconstituită este stabilă timp de 24 de ore la temperatura camerei și până la 10 zile la frigider. După rediluare, soluțiile sunt stabile timp de 24 de ore la temperatura camerei și până la 7 zile la frigider.

**Incompatibilități.** Bicarbonat de sodiu, aminoglicozide, vancomicină, ranitidină.

**Mod de administrare.** Pentru administrare intramusculară, pulberea liofilizată nu trebuie să depășească 1 g, reconstituind-o cu 3 ml de apă distilată. Pentru administrare intravenoasă directă, pulberea liofilizată trebuie reconstituită cu 10 ml de apă distilată sau soluție fiziologică sau de glucoză. Soluțiile pentru perfuzie intravenoasă pot fi obținute prin diluarea soluției inițiale cu soluție fiziologică de glucoză, soluție salină de glucoză și soluție Ringer cu sau fără lactat de sodiu. Concentrația finală trebuie să fie de până la 40 mg/ml, iar perfuzia trebuie administrată pe o perioadă de 15 până la 30 de minute.

**Ajustarea funcției renale**

| DCE (mL/min) | 50-30 | 10-30 | < 10 |
|---|---|---|---|
| Interval (h) | 12 | 24 | 24-48 |

**Înlocuire în dializă.** Doză suplimentară după hemodializă. În dializa peritoneală ambulatorie continuă, se va lua în considerare un aport de lichide extracelulare (LEC) < 10 ml/min.

**Reacții adverse.** Reacții de hipersensibilitate (erupție maculopapulară, urticarie, febră, eozinofilie, bronhospasm, anafilaxie). Unii pacienți alergici la penicilină sunt și alergici la cefalosporine. Tromboflebită, test Coombs pozitiv, rar hemoliză, granulocitopenie și trombocitopenie. Diaree, necroză tubulară renală și nefrită interstițială (rară). Creșterea transaminazelor, suprainfecție și colită pseudomembranoasă. A fost raportat un caz de meningită aseptică indusă de ceftazidimă.

**Interacțiuni.** Aminoglicozidele, diureticele de ansă și vancomicina potențează nefrotoxicitatea.

**Sarcină și alăptare.** Sigur. Categoria de risc B, conform producătorului.

**Note:** Atinge niveluri terapeutice în lichidul cefalorahidian. Conține 2,3 mEq de sodiu per gram.

## CEFTRIAXONĂ

**Clasa:** cefalosporine de generația a treia.

**Prezentări.** Flacon pentru administrare intramusculară (250, 500 sau 1000 mg) sau intravenoasă (0,5, 1 sau 2 g).

**Spectru.** Activ împotriva majorității cocilor Gram-pozitivi, cu excepția *Staphylococcus aureus* rezistent la oxacilină și *Enterococcus* sp. Activitate bună împotriva bacteriilor Gram-negative *(E. coli, Klebsiella* sp, *Proteus* sp, *H. influenzae, Neisseria* sp, *Shigella sp, Moraxella sp). Citrobacter sp, Enterobacter sp, Serratia sp* și *Providencia* sp pot dezvolta rezistență în timpul tratamentului. Majoritatea tulpinilor de *Acinetobacter sp* și *Pseudomonas aeruginosa sunt* rezistente. Nu are activitate împotriva bacteriilor anaerobe și a bacililor Gram-pozitivi, cum ar fi *Listeria.*

**UTILIZĂRI principale.** Pneumonie, infecții ale tractului urinar, meningită, infecții intraabdominale și ginecologice (trebuie utilizat în combinație cu agenți anaerobi), bacteriemie, gonoree și sifilis. De preferință utilizat în infecțiile nosocomiale și în profilaxia bolii meningococice la femeile gravide.

**Doze uzuale.** Evitați utilizarea în prima săptămână de viață, deoarece ceftriaxona deplasează bilirubina din locurile de legare a albuminei. *De la 1 la 4 săptămâni:* 50 până

la 75 mg/kg la fiecare 24 de ore. *Peste patru săptămâni:* 50 până la 100 mg/kg la fiecare 12 sau 24 de ore. Adulți: 0,5 până la 2 g, intravenos sau intramuscular, la fiecare 12 sau 24 de ore; doza maximă de 4 g/zi.

**Stabilitate.** Soluțiile reconstituite sunt stabile timp de 3 zile la temperatura camerei sau la frigider; soluțiile diluate sunt stabile timp de 3 zile la temperatura camerei sau 10 zile la frigider.

**Incompatibilități.** Soluții care conțin calciu.

**Mod de administrare.** Pentru administrare intramusculară, se reconstituie pulberea liofilizată cu 1 până la 4 ml de apă distilată sau soluție salină fiziologică; pentru administrare intravenoasă directă, volumul utilizat trebuie să fie între 2,5 și 10 ml de apă distilată sau soluție salină fiziologică sau soluție de glucoză. Pentru perfuzie intravenoasă, soluțiile pot fi obținute prin diluarea soluției inițiale în apă distilată, soluție salină fiziologică, soluție de glucoză, soluție salină de glucoză sau soluție Ringer cu sau fără lactat de sodiu, respectând o concentrație finală între 10 și 40 mg/ml. Se perfuzează timp de 15 până la 30 de minute.

**Ajustarea funcției renale.** Nu este necesară. Cu toate acestea, dacă există insuficiență renală și hepatică concomitentă sau dacă clearance-ul creatininei este sub 10 ml/min, nu trebuie administrat mai mult de 2 g/zi.

**Terapia de substituție în timpul dializei:** Nu este necesară.

**Reacții adverse.** Hipersensibilitate (erupție maculopapulară, urticarie, febră, eozinofilie, bronhospasm, anafilaxie). Unii pacienți alergici la penicilină sunt și alergici la cefalosporine. Tromboflebită, test Coombs pozitiv, rar hemoliză, granulocitopenie și trombocitopenie. Diaree, necroză tubulară renală și nefrită interstițială (rară). Creșterea transaminazelor, suprainfecție.

Colita pseudomembranoasă și formarea de nămol biliar pot duce la o afecțiune similară cu colelitiaza.

**Interacțiuni.** Aminoglicozidele, diureticele de ansă și vancomicina potențează nefrotoxicitatea.

**Sarcină și alăptare.** Nu există studii controlate privind utilizarea sa, dar este probabil sigură. Nu trebuie utilizată în perioada apropiată de sarcină, deoarece deplasează bilirubina din locurile de legare a albuminei și poate fi dăunătoare nou-născutului cu icter. Risc B.

**Notă:** Conține 3,4 mEq de sodiu per gram.

## CEFUROXIMĂ

**Clasa:** cefalosporine de a doua generație.

**Prezentări.** Flacon conținând 750 mg; comprimate de 125, 250 sau 500 mg; și suspensie orală cu 125 sau 250 mg/5 ml.

**Spectru.** *S. pneumoniae, Streptococcus sp și S. aureus sensibile* la oxacilină . Acțiune extinsă împotriva bacteriilor gram-negative *(E. coli, Citrobacter sp, Klebsiella sp, Proteus sp). (Haemophilus sp., Enterobacter sp., M. catarrhalis, Neisseria sp.).*

**principale** **: Infecții** ale pielii și țesuturilor

moi, artrită septică, osteomielită.
celulită periorbitală și infecții ale tractului respirator.

**Doze uzuale.** *Până la vârsta de o săptămână:* nu este recomandat. *De la 1 la 4 săptămâni:* 30 până la 50 mg/kg zilnic, intravenos, la fiecare 6 sau 8 ore. *Peste patru săptămâni:* 50 până la 240 mg/kg zilnic, intravenos, divizate la fiecare 6 sau 8 ore. Oral, 30 până la 50 mg/kg zilnic la fiecare 12 ore. Adulți: 0,5 până la 1,5 g, intravenos, la fiecare 8 ore; doza maximă de 9 g zilnic; 125 până la 500 mg, oral, la fiecare 12 ore.

**Stabilitate.** Soluția reconstituită este stabilă timp de 24 de ore la temperatura camerei sau timp de 48 de ore la frigider. Suspensiile diluate sunt stabile timp de 24 de ore la temperatura camerei și timp de 7 zile la frigider.

**Incompatibilități.** Aminoglicozide.

**Mod de administrare.** Cale orală, se poate administra cu alimente. Pentru administrare intravenoasă directă, se reconstituie în 8 ml de apă distilată. Soluțiile pentru perfuzie intravenoasă pot fi obținute prin reconstituirea pulberii liofilizate în 6 ml de apă distilată și diluarea acesteia în soluții fiziologice, de glucoză, soluție salină de glucoză și Ringer cu sau fără lactat de sodiu, respectând o concentrație de până la 30 mg/ml. Se perfuzează pe o perioadă de timp de 15 până la

60 de minute.

**Ajustarea funcției renale**

| DCE (mL/min) | > 20 | 20-10 | < 10 |
|---|---|---|---|
| Interval (h) | 8 | 12 | 24 |

**Terapie de substituție în timpul dializei.** Doză suplimentară după hemodializă.

**Reacții adverse.** Hipersensibilitate (erupție maculopapulară, urticarie, febră, eozinofilie, bronhospasm, anafilaxie). Unii pacienți alergici la penicilină sunt și alergici la cefalosporine. Tromboflebită, test Coombs pozitiv, rar hemoliză, granulocitopenie și trombocitopenie. Diaree, necroză tubulară renală și nefrită interstițială (rară), creșterea transaminazelor, fosfatazei alcaline și LDH.

**Interacțiuni.** Aminoglicozidele, diureticele de ansă și vancomicina potențează nefrotoxicitatea.

**Sarcină și alăptare în siguranță** . Riscul B.

**Observații:** Bună penetrare în lichidul cefalorahidian, atingând concentrații suficiente pentru tratamentul meningitei cauzate de germeni sensibili, dar este inferioară cefalosporinelor de generația a treia.

## KETOCONAZOL

**Clasă:** antifungic azolic.

**Prezentare.** Comprimate conținând 200 mg.

**Spectru.** Activ împotriva *Candidas*, Blastomyces dermatitidis, Coccidiodes immitis, Histoplasma capsulatum, Paracoccidioides brasiliensis, Cryptococcus neoformans* și *Pseudoallescheria boydii.* De asemenea, activ împotriva dermatofiților și *Malassezia furfur.*

**UTILIZĂRI principale.** Infecții cutanate și mucoase cauzate de *Candida* sp. În dermatofitoze și pitiriazis versicolor, topic sau sistemic. Tratament alternativ pentru blastomicoză, histoplasmoză, paracoccidioidomicoză și pseudoalescheriază non-meningeală la pacienți imunocompetenți și pentru candidoză mucocutanată cronică.

**Doze uzuale.** Pentru copiii sub doi ani, se administrează 3,3 până la 6,6 mg/kg zilnic, într-o singură doză. După aceea, se administrează 5 până la 10 mg/kg zilnic, la fiecare 12 sau 24 de ore. Adulți: 200 până la 800 mg zilnic, oral, într-o singură doză zilnică. *Paracoccidioidomicoză:* 200 până la 400 mg zilnic, timp de 6 luni. Blastomicoză: 400 până la 800 mg zilnic, timp de 6 până la 12 luni. *Histoplasmoză non-meningeală:* 400 mg zilnic, timp de 10 până la 14 zile. *Candidoză vulvovaginală:* 200 până la 400 mg zilnic, timp de 5 zile. *În tratamentul de întreținere al pacienților cu SIDA care au avut* candidoză *orală sau esofagiană severă :* se administrează 200 mg zilnic. *Pentru coccidioidomicoză refractară:* se administrează 600 până la 800 mg zilnic.

**Mod de administrare.** Se poate administra cu alimente. Băuturile cu pH scăzut (băuturi răcoritoare de tip cola, sucuri de citrice) cresc biodisponibilitatea.

**Ajustarea în funcție de funcția renală:** Nu este necesară.

**Terapia de substituție în dializă.** Nu este îndepărtată prin hemodializă sau dializă peritoneală.

**Reacții adverse.** Greață, vărsături, anorexie (20%), dureri abdominale, diaree, creșterea transaminazelor (5 până la 10%), hepatită (1/10.000 pacienți), necroză hepatică fatală, prurit (2%), erupție cutanată alergică (4 până la 10%), febră, anafilaxie, neregularități menstruale (10%), alopecie, ginecomastie, scăderea libidoului și a potenței sexuale, azoospermie, supresie suprarenală.

**Interacțiuni.** Rifampicina, didanozina, fenitoina, carbamazepina și izoniazida reduc concentrațiile serice de ketoconazol. La pacienții cu aclorhidrie, hipoclorhidrie, utilizarea de antiacide, blocante H2 , omeprazol sau cei cu infecție cu HIV, există o absorbție scăzută și niveluri serice reduse ale medicamentului. Aceasta crește nivelurile serice ale anticoagulantelor orale, ciclosporinei, fenitoinei, barbituricelor, agenților hipoglicemianti orali, digoxinei, blocantelor H2 , terfenadinei și astemizolului (prelungirea intervalului QT și risc de *torsada vârfurilor)* și, eventual, cisapridei (același risc ca și astemizolul). Scade nivelurile serice de rifampicină și poate reduce eficacitatea contraceptivelor orale.

**Sarcina și alăptare.** Nu se utilizează în timpul sarcinii sau alăptării. Este teratogen la șobolani.

**Observații:** Nu atinge concentrații adecvate în lichidul cefalorahidian. A se evita în caz de insuficiență hepatică severă. Toleranța poate fi crescută prin administrarea medicamentului cu alimente, la culcare sau în doze divizate. Absorbția orală depinde de aciditatea gastrică și poate fi crescută la pacienții hipoclorhidrici prin ingestia simultană de suc de lămâie sau 240 ml de băutură răcoritoare tip cola.

## Cicloserină

**Clasă:** tuberculostatică.

**Prezentare.** Nu se vinde comercial, este distribuit doar de către Unitățile Sanitare ale Departamentului de Sănătate în comprimate de 500 mg.

**Activitate antibacteriană.** Inhibă *Mycobacterium tuberculosis in vitro.*

**Spectru.** Activ împotriva *Mycobacterium tuberculosis, E. coli, Staphylococcus aureus* și *Nocardia* sp.

**Utilizări principale.** Indicat numai în cazurile de eșec terapeutic al schemelor de primă și a doua linie.

**Doze uzuale:** 15 până la 20 mg/kg pe zi. Doza maximă de 1000 mg pe zi, administrată în doze egale la fiecare 12 ore.

**Mod de administrare:** Administrare orală, de două ori pe zi. Se utilizează pe stomacul gol. În caz de intoleranță semnificativă, se utilizează în timpul meselor.

**Ajustarea dozelor în funcție de funcția renală.** Datele nu sunt disponibile.

**Reacții adverse.** Reacțiile implică cel mai frecvent SNC. Acestea apar în primele 2 săptămâni de tratament și dispar la întreruperea administrării medicamentului. Dureri de cap, somnolență, dizartrie, amețeli, hiperreflexie, tulburări de vedere, convulsii, tremor, confuzie mentală, nervozitate, iritabilitate, reacții paranoide și depresive cu ideație suicidară. Este contraindicat la persoanele cu antecedente de epilepsie sau tulburări psihiatrice și în combinație cu izoniazidă.

**Interacțiuni.** Alcoolul poate precipita apariția reacțiilor adverse, iar piridoxina (100 mg/zi) le poate preveni.

## CIDOFOVIR

**Clasă:** antivirală.

**Prezentare.** Nu este disponibil în Brazilia. Vistide - flacon de 5 ml, 75 mg/ml.

**Spectru.** Analog nucleotidic de citozină, activ împotriva mai multor virusuri ADN: HSV, herpesvirus uman 6 și 8, adenovirus, poliomavirus, papilomavirus și poxvirus, inclusiv variolă și vaccinia. Este activ împotriva HSV rezistent la aciclovir și CAAV rezistent la ganciclovir.

**UTILIZARE principală.** Retinită AVN1 rezistentă la ganciclovir.

**Doze uzuale.** Citomegalovirus: doză unică de 5 mg/kg. Retinită cauzată de NAV: Inducție - 5 mg/kg, IV, la fiecare 7 zile, timp de 2 săptămâni; întreținere - 5 mg/kg, IV, la fiecare 2 săptămâni. Adenovirus la pacienții supuși transplantului de măduvă osoasă: 1 mg/kg/doză, de 3 ori/săptămână sau 5 mg/kg/doză, o dată pe săptămână, timp de 3 săptămâni; apoi, la fiecare 2 săptămâni.

**Stabilitate.** După diluare, soluția rămâne stabilă timp de 24 de ore la temperatura camerei sau la frigider.

**Mod de administrare.** Preparatul trebuie diluat în 100 ml de soluție salină și administrat prin pompă de perfuzie pe parcursul a 1 oră. Se recomandă creșterea volumului cu soluție salină (de 3 ori volumul normal de întreținere cu 1 oră înainte și 1 oră după perfuzie, urmată de 2 ori volumul de întreținere timp de 12 ore) pentru a reduce nefrotoxicitatea. Dacă este disponibil, se administrează probenecid, 1,25 g/m$^2$ / doză, cu 3 ore înainte, 1 oră după și 8 ore după cidofovir, tot pentru a reduce toxicitatea renală.

**Incompatibilități.** Nu amestecați cu alte medicamente.

**Ajustarea funcției renale.** Doza de cidofovir trebuie ajustată în funcție de creșterea creatininei (dacă creșterea este de 0,3 până la 0,4 mg/dl, se scade doza la 3 mg/kg; dacă creșterea este mai mare sau egală cu 0,5 mg/dl, se întrerupe administrarea medicamentului) sau de apariția proteinuriei (dacă ≥ 2, se scade la 3 mg/kg; dacă > 3, se întrerupe tratamentul); de preferință, nu se utilizează cu Cr > 1,5 mg/dl sau ECG < 50 ml/min; ECG între 10 și 50 ml/min, 3 mg/kg/doză (se utilizează numai dacă este strict necesar); contraindicat la pacienții cu ECG < 10 ml/min.

**Terapie de substituție în dializă.** Datele nu sunt disponibile.

**Reacții adverse.** Toxicitatea sa îi limitează utilizarea; este cel mai toxic dintre medicamentele anti-CAAV din uzul clinic; apare nefrotoxicitate (reversibilă după întreruperea tratamentului).

Reacțiile adverse (din tratament) apar la până la 30% dintre pacienți; administrarea altor medicamente nefrotoxice (aminoglicozide, amfotericină B, pentamidină și medicamente antiinflamatoare nesteroidiene) trebuie efectuată, dacă este posibil, numai după 7 zile de utilizare a cidofovirului; funcția renală trebuie monitorizată cu 48 de ore înainte de fiecare doză; dezvoltarea proteinuriei este un semn precoce de toxicitate; mielotoxicitatea și neutropenia pot apărea în 15% din cazuri (de asemenea, trebuie monitorizată hemoleucograma); pot apărea leziuni tubulare renale, manifestându-se ca sindrom Fanconi sau acidoză metabolică. Probenecid poate provoca, de asemenea, reacții alergice cu cefalee, *erupții cutanate,* hipertermie și greață în până la 50% din cazuri (de obicei, după al doilea și al treilea tratament). Mulți pacienți prezintă intoleranță gastrointestinală, ceea ce îi limitează utilizarea. Administrarea probenecidului cu alimente sau cu antiemetice, antihistaminice și antipiretice crește tolerabilitatea medicamentului. Este important să se țină cont de faptul că probenecidul poate crește concentrațiile și prelungi timpul de înjumătățire plasmatică al multor medicamente (cum ar fi zidovudina (ZDV), teofilina, barbituricele, benzodiazepinele, acetaminofenul și aciclovirul).

**Interacțiuni.** Evitați utilizarea împreună cu alte medicamente nefrotoxice; probenecid (menționat mai sus).

**Sarcina și alăptare.** Risc de categoria C în timpul sarcinii; este mutagen și teratogen la animalele de laborator; date nu sunt disponibile în timpul alăptării.

## CIPROFLOXACINĂ

**Clasă:** Chinolone fluorurate.

**Prezentări.** Comprimate de 250, 500 sau 750 mg; flacon cu 100 mg; soluție injectabilă cu 2 mg/ml; pungi cu 100 sau 200 ml.

**Spectru.** Ciprofloxacina este chinolona cu cea mai mare activitate *in vitro* împotriva bacililor aerobi Gram-negativi. Majoritatea Enterobacteriaceae sunt sensibile, la fel ca și alte bacterii Gram-negative, inclusiv *H. influenzae, Shigella sp., Salmonella sp., Brucella sp ., Legionella sp ., Neisseria sp., Moraxella sp., Campylobacter sp., Vibrio* sp. și *Aeromonas sp.* Este activă împotriva *P. aeruginosa,* dar alte *Pseudomonas* sunt mai puțin sensibile. Cu toate acestea, ratele de rezistență cresc rapid, în principal la Enterobacteriaceae și *Pseudomonas. Staphylococcus aureus coagulazo-negativ, sensibil la oxacilină,* este în general sensibil. Activitate moderată împotriva *Ureaplasma*

*urealyticum, Mycoplasma hominis* și *Chlamydia trachomatis.* Activă împotriva *Mycobacterium tuberculosis, M. kansasii* și *M. fortuitum.* Foarte activă împotriva *Gardnerella vaginalis.* Slab activ împotriva *Streptococcus în* general, *Enterococcus sp, Chlamydia pneumoniae* și *Mycoplasma pneumoniae.* Activitate redusă sau inexistentă împotriva bacteriilor anaerobe.

**Utilizări principale:** Infecții complicate ale tractului urinar care implică bacterii gram-negative rezistente, cum ar fi *Pseudomonas aeruginosa;* prostatită bacteriană cronică refractară la alte antibiotice orale; osteomielită cronică cauzată de bacterii multiple, inclusiv bacterii gram-negative rezistente; și infecții cutanate și abdominale.

Infecții ale țesuturilor moi la diabetici (în combinație cu medicamente cu activitate bună împotriva streptococilor ); diaree bacteriană, inclusiv „diareea călătorului"; febră tifoidă; otită externă invazivă la pacienții diabetici; exacerbări infecțioase la pacienții cu fibroză chistică. Este eficient în eradicarea meningococului din orofaringe.

**Doze uzuale.** La animalele de laborator, chinolonele au provocat eroziuni ale plăcilor de creștere, dar acest efect nu a fost niciodată raportat la om. Prin urmare, chinolonele pot fi utilizate în pediatrie dacă nu există o alternativă adecvată, iar beneficiile sunt incontestabile. Există dovezi că copiii cu vârsta cuprinsă între 1 și 6 ani metabolizează ciprofloxacina mai rapid decât adulții, necesitând doze proporțional mai mari și intervale de administrare mai scurte. Se recomandă o doză de 30 până la 45 mg/kg zilnic, la fiecare 8 ore, intravenos, sau 30 până la 60 mg/kg zilnic, poștal, la fiecare 8 sau 12 ore. La alte grupe de vârstă, se poate utiliza 20 până la 30 mg/kg zilnic, poștal sau intravenos, în 2 administrări. Dacă apare artralgie sau artrită, administrarea medicamentului trebuie întreruptă. Adulți: 400 până la 500 mg intravenos la fiecare 12 ore, reduse la 400 mg intravenos la fiecare 8 ore în cazuri foarte severe; 250 până la 750 mg poștal la fiecare 12 ore. Pentru eradicarea meningococului din orofaringe, se administrează o doză unică de 500 mg administrată oral.

**Stabilitate.** Soluțiile diluate sunt stabile până la 14 zile la temperatura camerei sau la frigider. Păstrați flacoanele în ambalajul original până la utilizare. **Incompatibilități.** Nu amestecați cu alte medicamente.

**Mod de administrare.** Pentru administrare orală, se recomandă administrarea soluției la 2 ore după mese. Soluțiile parenterale trebuie administrate numai prin perfuzie intravenoasă directă. Solvenții compatibili sunt soluția salină fiziologică, soluția de glucoză, soluția salină de glucoză și soluția Ringer cu sau fără lactat de sodiu. Se observă o concentrație finală de 1 până la 2 mg/ml de soluție și se perfuzează timp de 30 până la 60 de minute.

**Ajustați doza în funcție de funcția renală.** Dacă ECG < 30 ml/minut, administrați la fiecare 18 până la 24 de ore. **Înlocuire în timpul dializei.** Ciprofloxacina este eliminată minim prin hemodializă.

**Reacții adverse:** Dispepsie, greață, vărsături, transaminaze crescute, dureri abdominale și diaree. *Enterocolita cauzată de Clostridium difficile este* rară. Reacțiile de hipersensibilitate, cum ar fi erupții cutanate, prurit, febră, fotosensibilitate, urticarie și anafilaxie, sunt rare. Poate apărea neurotoxicitate, cu alterare a stării mentale și halucinații, în special la pacienții vârstnici și la cei care utilizează doze maxime. Pot apărea artralgie și artrită reversibile. Au fost descrise eozinofilie și leucopenie, care dispar la

întreruperea administrării medicamentului.

**Interacțiuni.** Absorbția enterală este scăzută prin ingestia concomitentă de antiacide, cum ar fi hidroxizii de aluminiu și magneziu, și de sărurile de zinc și fier. Suplimentarea orală cu doze mari de calciu și utilizarea sucralfatului au același efect. Pot determina creșterea nivelurilor serice de teofilină, cafeină și warfarină.

**Sarcina și alăptare.** Categoria de risc C în timpul sarcinii; nu se utilizează în timpul alăptării.

## CLARITROMICINĂ

**Clasa:** macrolide.

**Prezentări.** Comprimate de 250 și 500 mg; suspensie cu 125 sau 250 mg/5 ml; flacon cu 500 mg.

**Spectru.** Activ împotriva A. *catarrhaus, Legionella* sp., *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia sp. și Borrelia burgdorferi.* Activ împotriva *complexului Mycobacterium avium.* Activitate moderată împotriva *Haemophilus* sp. și *Neisseria* sp. Mai activ decât eritromicina împotriva *Streptococcus* sp. și *Staphylococcus* sp.; cu toate acestea, germenii rezistenți la eritromicină sunt și rezistenți la claritromicină. Niciuna dintre macrolide nu este activă împotriva *Staphylococcus sp* . rezistent la oxacilină .

**Utilizări principale:** Infecții ale tractului respirator, sinusurilor, pielii și țesuturilor moi. Rezultate bune în micobacteriozele atipice la pacienții cu SIDA, atunci când este utilizat în combinație cu alte medicamente.

**Doze uzuale:** 15 mg/kg zilnic, po sau intravenos, divizate la fiecare 12 ore. Adulți: 250 până la 500 mg, po sau intravenos, la fiecare 12 ore.

**Stabilitate.** Comprimatele trebuie păstrate într-un loc răcoros și uscat, ferit de lumină. Soluția injectabilă reconstituită este stabilă timp de 24 de ore la temperatura camerei sau timp de 48 de ore la frigider.

**Incompatibilități.** Nu amestecați cu alte medicamente.

**Mod de administrare.** Poate fi administrat cu sau fără alimente. Forma injectabilă nu trebuie administrată intramuscular sau intravenos direct. Soluția pentru perfuzie intravenoasă poate fi obținută prin reconstituirea pulberii liofilizate cu 10 ml de apă distilată și apoi diluarea în soluție salină fiziologică, soluție de glucoză, soluție salină de glucoză sau soluție Ringer lactat. Concentrația finală trebuie să fie între 4 și 10 mg/ml. A se perfuza timp de 60 de minute.

**Ajustați doza în funcție de funcția renală.** Reduceți doza cu 30% dacă ECG < 30 ml/minut.

**Terapie de substituție în timpul dializei.** Nu este necesară.

**Reacții adverse.** Acestea sunt rare, inclusiv greață, vărsături, dureri abdominale, dureri de cap și amețeli. Pierderea auzului poate apărea în cazul utilizării de doze mari. Perfuzia intravenoasă poate provoca durere și flebită.

**Interacțiuni.** Poate crește concentrațiile serice de teofilină și carbamazepină.

**Sarcină și alăptare.** Au fost raportate anomalii cardiovasculare la puii de șobolan, palatoschizis la șoareci și retard de creștere fetală la maimuțe. Categoria de risc C, conform producătorului. Nu există date privind utilizarea în timpul alăptării.

# CLINDAMICINĂ

**Clasa:** lincosamine.

**Prezentări.** Fiole de 300, 600 sau 900 mg; capsule de 300 mg.

**Spectru.** Activ împotriva cocilor Gram-pozitivi, cu excepția *Staphylococcus și Enterococcus sp.* rezistenți la oxacilină. Activ împotriva majorității anaerobilor (Gram-pozitivi sau Gram-negativi), inclusiv *Peptococcus* sp., *Peptostreptococcus* sp., *Propionibacterium sp., Clostridium perfringens* și fusobacterii. Rezistența *Bacteroides fragilis* a crescut. *Clostridium difficile și C. ramosum* sunt rezistente. De asemenea, inhibă *Toxoplasma gondii, Plasmodium falciparum, Plasmodium microti, Babesia* sp., *Actinomyces israeli, P. carinii* și *Nocardia asteroides.*

**Utilizări principale.** Infecții cauzate de germeni anaerobi, în principal pelvini sau respiratori. Alternativă la penicilină la pacienții alergici la aceasta. Infecții cauzate de *Streptococcus sp. și Staphylococcus sp* . sensibile. În combinație cu pirimetamină pentru tratamentul toxoplasmozei la pacienții cu SIDA alergici la sulfonamide. În combinație cu chinină pentru pacienții infectați cu *Babesia microti și* Plasmodium *falciparum* rezistent la clorochină. În combinație cu primachină pentru pneumocistoză.

**Doze uzuale:** 10 până la 40 mg/kg zilnic, im, i.m. sau p.o., împărțite la fiecare 6 sau 8 ore. Doza poate fi calculată și în funcție de suprafața corporală, utilizând 350 mg/m² $^{zilnic}$ pentru infecții moderat severe și 450 mg/m² $^{zilnic}$ pentru infecții severe. Adulți: 150 până la 450 mg p.o. la fiecare 6 ore; 1800 până la 2700 mg zilnic, i.m. sau i.m., împărțite la fiecare 6 sau 8 ore. *Babesioză:* clindamicină, 600 mg p.o. la fiecare 8 ore și chinină, 650 mg p.o. la fiecare 8 ore, timp de 7 zile. *Toxoplasmoză acută:* clindamicină, 450 mg oral la fiecare 6 ore și chinină, 650 mg oral la fiecare 8 ore timp de 3 zile sau clindamicină, 20 mg/kg zilnic, împărțite la fiecare 12 ore (oral sau intravenos) timp de 5 zile. *Toxoplasmoză oculară: clindamicină* , 150 până la 300 mg oral la fiecare 6 ore, timp de 3 săptămâni. *Toxoplasmoză la pacienți imunocompromiși:* în faza acută, se utilizează clindamicină, 450 până la 600 mg oral sau intravenos la fiecare 6 ore și pirimetamină, 50 până la 75 mg oral la fiecare 24 de ore, timp de 6 săptămâni. *Pneumonie cu Pneumocystis:* 900 mg intravenos la fiecare 8 ore, combinată cu primaquină 30 mg oral zilnic.

**Stabilitate.** Soluția parenterală diluată este stabilă timp de 16 zile la temperatura camerei și până la 32 de zile la frigider.

**Incompatibilități:** Fenitoină, aminofilină, tobramicină, ampicilină, barbiturice, sulfat de magneziu, gluconat de calciu, ciprofloxacină, ranitidină și ioni metalici.

**Mod de administrare.** Se poate administra oral cu alimente. *Nu* se administrează prin injecție intravenoasă directă. Soluția perfuzabilă poate fi obținută prin diluare în soluție salină fiziologică, soluție de glucoză, soluție salină de glucoză sau soluție Ringer lactat, respectând o concentrație finală între 6 și 12 mg/ml. Pentru pacienții cu restricție de lichide, se poate utiliza o concentrație maximă de 18 mg/ml. Perfuzia trebuie administrată pe parcursul a 10 până la 60 de minute, la o rată care nu depășește 30 mg pe minut.

**Ajustarea funcției renale:** Nu este necesară.

**Terapia de substituție în dializă.** Nu este îndepărtată prin hemodializă sau dializă peritoneală.

**Reacții adverse:** anorexie, greață, vărsături, diaree, gust metalic, creșterea enzimelor hepatice, colită pseudomembranoasă, granulocitopenie, trombocitopenie, discrazii

sanguine, bloc neuromuscular, erupție cutanată, febră și eritem multiform exudativ (sindrom Stevens-Johnson). Administrarea intravenoasă poate provoca tromboflebită.

**Interacțiuni.** Amestecul de ampicilină, fenitoină, barbiturice, aminofilină, gluconat de calciu, sulfat de magneziu, cloramfenicol și eritromicină este incompatibil în același flacon. Poate apărea antagonism în combinație cu eritromicină și cloramfenicol. Agenții blocanți neuromusculari își potențază efectul, favorizând apariția apneei sau a paraliziei respiratorii. Există o creștere a nivelului seric de teofilină.

**Sarcină și alăptare.** Traversează bariera placentară. Risc B. În laptele matern, atinge niveluri mai mari de 50% din nivelul plasmatic.

**Observații:** Nu administrați intramuscular o singură doză mai mare de 600 mg. Penetrare bună în oase și alte țesuturi. Nu atinge concentrații adecvate în lichidul cefalorahidian, chiar și în cazul meningelui inflamat, dar este eficient în toxoplasmoza cerebrală. Acumularea de medicament apare în insuficiența hepatică severă.

## CLORAMFENICOL

**Clasă:** antibiotic care inhibă sinteza proteinelor.

**Prezentări.** Capsule conținând 250 sau 500 mg; flacon conținând 1 g.

**Spectru.** Bacterii Gram-pozitive, cum ar fi *Streptococcus* sp., *Staphylococcus* sensibil la oxacilină . Activitate bună împotriva bacteriilor Gram-negative, inclusiv *Neisseria sp., Haemophilus* sp., *E. coli, Shigella* sp., *Salmonella* sp . *și Yersinia* sp. Activitate foarte bună împotriva anaerobilor (inclusiv *Bacteroides fragilis), Rickettsia* sp., *Aminoplasma* sp. și *Chlamydia sp.* Nu este activ împotriva mai multor tulpini de *Klebsiella sp., Enterobacter sp., Serratia sp., Proteus sp., Pseudomonas sp* . și *Acinetobacter sp.* Nu are activitate adecvată împotriva *Enterococcus* sp.

**Utilizări principale:** Infecții cu *Salmonella typhi* (febră tifoidă) și *Rickettsia sp* . Otită, rinosinuzită și pneumonie refractară la alte tratamente. Poate fi utilizat și în tratamentul meningitei.

**Doze uzuale.** Evitați utilizarea la nou-născuți. Copii și adulți: 12,5 până la 25 mg/kg/doză, po sau intravenos, la fiecare 6 ore; doza maximă de 4,8 g pe zi.

**Stabilitate.** Soluția reconstituită este stabilă până la 30 de zile la temperatura camerei și, după diluare, stabilitatea se menține timp de 24 de ore la aceeași temperatură.

**Incompatibilități.** Acid ascorbic, eritromicină și vitamine din complexul B.

**Mod de administrare.** Cale orală sau intravenoasă. Când este utilizat pe cale orală, se administrează cu apă, pe stomacul gol. *Nu* se administrează intramuscular. Administrarea intravenoasă directă se poate face prin diluarea pulberii liofilizate în apă distilată, utilizând 2,5 ml pentru fiecare 250 mg de cloramfenicol. Soluția pentru perfuzie intravenoasă poate fi obținută prin diluarea soluției inițiale în soluție salină fiziologică, soluție de glucoză, soluție salină de glucoză sau soluție Ringer, cu sau fără lactat de sodiu. Concentrația finală nu trebuie să depășească 20 mg/ml, iar perfuzia trebuie efectuată pe o perioadă de 15 până la 30 de minute.

**Ajustarea funcției renale:** Nu este necesară.

**Terapia de substituție în timpul dializei:** Nu este necesară.

**Reacții adverse.** Aplazia măduvei osoase poate apărea în timpul sau după tratament

și este independentă de calea de administrare; depresie reversibilă a măduvei osoase (leucopenie și/sau anemie și/sau trombocitopenie) legată de niveluri serice crescute. Sindromul Gray (distensie abdominală, cianoză și colaps vasomotor) apare la sugarii prematuri și nou-născuții și este legat de niveluri serice ridicate. Reacții de hipersensibilitate (eritem, febră și anafilaxie). Greață, vărsături, diaree, glosită, stomatită, iritație peritoneală. Neurită optică, cefalee, neurită periferică, depresie, oftalmoplegie, confuzie mentală, diateză hemoragică după utilizare prelungită (scăderea producției de factori de coagulare dependenți de vitamina K).

**Interacțiuni.** Agenții hipoglicemianți orali, ciclofosfamida și cumarinele au timpi de înjumătățire prelungiți. Rifampicina și fenobarbitalul scad concentrația plasmatică a cloramfenicolului. Fenitoina are un timp de înjumătățire crescut și scade concentrația plasmatică a cloramfenicolului. Aceasta provoacă o recuperare întârziată a anemiilor cauzate de deficitul de fier, folat și vitamina B12. Acetaminofenul scade activitatea cloramfenicolului.

Cimetidina are un efect sinergic în inducerea aplaziei.

**Sarcină și alăptare.** Există riscuri pentru nou-născut dacă este utilizat aproape de termen, dar poate fi utilizat dacă este indicat. Risc C.

**Observații:** Penetrare bună în lichidul cefalorahidian și în alte țesuturi. Prezintă *antagonism in vitro împotriva* beta-lactamelor și aminoglicozidelor (cu semnificație clinică îndoielnică); absorbție orală excelentă, cu niveluri serice mai mari decât cele obținute pe cale intravenoasă; în cazurile de insuficiență hepatică, se administrează o doză de încărcare de 1 g, urmată de 500 mg la fiecare 6 ore, timp de 10 până la 14 zile.

## CLOROCHINĂ

**Clasă:** antimalaric.

**Prezentări.** Clorochină - comprimate cu 150 mg și 250 mg. Clorochină difosfat - comprimate cu 250 mg. Furnizate de Departamentele de Sănătate ale Statului.

**Spectru.** Activ împotriva formelor eritrocitare de *Plasmodium vivax, ovale, malariae* și a unor tulpini de *Plasmodium falciparum.* De asemenea, util în amebiaza hepatică *(Entamoeba histolytica).*

**Utilizări principale:** Alaria, piroplasmoză (babesioză) și amebiază hepatică.

**Doze uzuale.** *Tratament supresor al malariei:* 10 mg/kg/bază în prima doză, 5 mg/kg/bază 6 ore mai târziu și doză zilnică de 5 mg/kg timp de 2 zile. *Amebioză hepatică (după utilizarea de emetină și dehidroemetină):* 10 mg/kg/bază zilnic timp de 2 până la 3 săptămâni (până la 300 mg/bază zilnic). Adulți: *Tratament supresor al malariei:* 600 mg PO în prima doză și 300 mg PO în a doua și a treia zi; 250 mg IAA la fiecare 6 ore dacă administrarea orală nu este disponibilă. *Amebioză hepatică (după utilizarea de emetină* sau *dehidroemetină):* doză zilnică de 600 mg/bază PO timp de două zile, apoi doză zilnică de 300 mg/bază PO timp de 2 până la 3 săptămâni.

**Stabilitate.** Nu este disponibil în literatura consultată.

**Incompatibilități.** Nu amestecați cu alte medicamente.

**Mod de administrare:** Se administrează numai oral sau intramuscular.

**Ajustarea dozei în funcție de funcția renală.** Nu este necesară însă; pacienții cu funcție renală foarte scăzută (ERD < 10 ml/min) care necesită tratament prelungit trebuie să primească 50% din doză.

**Terapie de substituție în timpul dializei.** Nu este necesară.

**Reacții adverse:** Cefalee, greață, vărsături, vedere încețoșată, amețeli, oboseală și confuzie mentală. Rareori, depigmentarea părului, opacitate corneană, pierdere în greutate, insomnie, leucopenie, mialgie, prurit, agravarea psoriazisului, discrazii sanguine, psihoză și fotofobie.

**Interacțiuni.** Indisponibil.

**Sarcină și alăptare.** Sigur, conform majorității autorilor.

**Note:** Fiecare 10 mg de bază este echivalentul a 16,6 mg de sare. Chimioprofilaxia nu este recomandată în prezent în zonele de transmitere a malariei din Brazilia. Se recomandă doar măsuri individuale de protecție, cum ar fi repelente și plase de țânțari tratate cu insecticide.

## Colistină (Polimixină E)

**Clasă:** Antibiotic peptidic, polimixină.

**Prezentări.** Fiole conținând 150 mg de colistimetat (colistin metansulfonat).

**Spectru.** *Enterobacter, Klebsiella, Escherichia, Salmonella, Shigella, Haemophilus, Pasteurelia, Vibrio, Pseudomonas aeruginosa* și *Acinetobacter.* Nu acționează împotriva *Proteus, Serraba, Neisseria* și *Brucella.*

**Utilizări principale:** Infecții severe cauzate de bacterii rezistente la alternative mai puțin toxice. A fost utilizat în principal în infecțiile cauzate de *Pseudomonas aeruginosa* și *Acinetobacter* rezistent la toate alternativele disponibile. De asemenea, este utilizat pe cale inhalatorie pentru gestionarea pacienților cu fibroză chistică colonizați de *Pseudomonas aeruginosa.*

**Doze uzuale.** Copii, adolescenți și adulți: calculați doza în funcție de greutatea ideală. IM, IV:
2.5 5 mg/kg/zi, divizate la fiecare 6 până la 12 ore. Perfuzie continuă: administrați jumătate din doză în bolus și, 1 până la 2 ore mai târziu, perfuzați restul pe parcursul a 24 de ore. Fibroză chistică, intravenos: 5 până la 8 mg/kg/zi, la fiecare 8 ore, maximum 160 mg/doză. Inhalare: 75 mg în soluție salină fiziologică (volum final 4 ml) de două ori pe zi.

**Stabilitate.** A se păstra fiola la temperatura camerei. Soluția reconstituită este stabilă timp de 7 zile la frigider sau la temperatura camerei.

**Incompatibilități.** Nu amestecați cu alte medicamente; nu administrați împreună cu alte medicamente în aceeași linie intravenoasă.

**Mod de administrare.** Se diluează conținutul fiolei cu 2 ml de apă distilată, amestecând ușor pentru a evita spumarea. Se poate administra intramuscular sau în bolus intravenos, pe parcursul a 3 până la 10 minute. Pentru perfuzie continuă, se diluează în soluție salină fiziologică, soluție salină de glucoză sau glucoză 5%; concentrația va depinde de necesarul de lichide al pacientului. Pentru nebulizare, se diluează în 4 ml de soluție salină fiziologică.

**Ajustarea funcției renale.** Creatinină între 1,3 și 1,5 mg/dl: 2,5 până la 3,8 mg/kg/zi

în 2 doze. Creatinină între 1,6 și 2,5 mg/dl: 2,5 mg/kg/zi la fiecare 12 până la 24 de ore. Creatinină
2.6 la 4 mg/dl: 1,5 mg/kg/doză la fiecare 26 de ore.

**Terapie de substituție în dializă.** Informații nu sunt disponibile.

**Reacții adverse.** Neurotoxică și nefrotoxică, colistina poate provoca vorbire lentă, amețeli, vertij, febră, ataxie, confuzie mentală, convulsii, prurit, urticarie și alte erupții cutanate, disconfort gastrointestinal, parestezii, slăbiciune musculară, neuropatie periferică, funcție renală redusă, insuficiență renală, hematurie, albuminurie, apnee; în cazul administrării prin inhalare pot apărea bronhospasm și tuse.

**Interacțiuni.** Agenții blocanți neuromusculari, aminoglicozidele și polimixina B cresc riscul de blocare neuromusculară. Cefalotina, aminoglicozidele, vancomicina și alte medicamente nefrotoxice potențează nefrotoxicitatea.

**Sarcină și alăptare.** Categoria C în sarcină. Probabil sigur în timpul alăptării, deoarece excreția este scăzută (18% din nivelurile serice materne) și nu se absoarbe.

**Notă:** Penetrare redusă în lichidul cefalorahidian.

## DAPSONE

**Clasă:** Agent chimioterapeutic.

**Prezentare.** Comprimate conținând 100 mg (distribuite de guvern).

**Spectru.** *Mycobacterium leprae și Pneumocystis Jirovecii (carinii).*

**Utilizări principale:** Lepră; profilaxia și tratamentul pneumocistozei.

**Doze uzuale.** Lepră: 1 până la 2 mg/kg zilnic, oral (maxim 100 mg zilnic), pentru copii cu vârsta de până la 12 ani. Peste această vârstă, se utilizează doze pentru adulți. Profilaxia pneumoniei cu Pneumocystis: 2 mg/kg/zi, o dată pe zi (maxim 100 mg) sau 4 mg/kg, o dată pe săptămână (maxim 200 mg). Adulți: Lepră, 100 mg zilnic, oral (se începe cu o doză mai mică); Profilaxia pneumoniei cu Pneumocystis: 25 până la 50 mg oral la fiecare 24 de ore sau 100 mg oral de două ori pe săptămână; Tratamentul pneumoniei cu Pneumocystis: 100 mg oral la fiecare 24 de ore timp de 21 de zile (se utilizează în combinație cu trimetoprim, 5 mg/kg oral la fiecare 6 ore). Trimetoprimul nu este disponibil în Brazilia ca atare.

**Ajustarea funcției renale.** Nu este disponibilă în literatura consultată.

**Terapie de substituție în timpul dializei.** Nu este disponibilă.

**Reacții adverse:** Cefalee, greață, anemie (se întrerupe tratamentul dacă numărul total de globule roșii scade sub 3 milioane), hematurie, cilindrurie, albuminurie, dermatită indusă de medicamente, anemie hemolitică în deficitul de G6PD, metglobulinemie, agranulocitoză și neuropatie periferică.

**Interacțiuni.** Indisponibil.

**Sarcina și alăptare.** Categoria de risc C în timpul sarcinii. Nu sunt disponibile informații privind alăptarea.

## DICLORACETAMIDĂ (TECLOZAN)

**Clasă:** antiparazitar.

**Prezentări.** Comprimate conținând 100 sau 500 mg; suspensie conținând 50 mg/5 ml.

**Spectru.** Acționează împotriva *Entamoeba histolytica* în forma sa intraluminală.

**UTILIZĂRI principale.** Pentru a completa tratamentul amibiazei invazive sau pentru tratamentul amibiazei intestinale cronice (purtători de chisturi asimptomatici).

**Doze uzuale.** Copii sub șapte ani: 50 mg, de 3 ori pe zi. Adulți: 100 mg oral la fiecare 8 ore, timp de 5 zile.

**Ajustarea funcției renale.** Nu este disponibilă în literatura consultată.

**Terapia de substituție în dializă.** Nu este disponibilă în literatura consultată.

**Reacții adverse.** Nu sunt disponibile în literatura consultată.

**Interacțiuni.** Nu sunt disponibile în literatura consultată.

**Sarcină și alăptare.** Nu este disponibil în literatura consultată.

## DIDANOSINĂ (DDI)

**Clasă:** inhibitor antiretroviral al analogului nucleotidic al transcriptazei inverse.

**Prezentări.** Comprimate de 25 sau 100 mg sau pulbere pentru soluție orală cu 10 mg/ml.

**Spectru.** Activ împotriva HIV tipurile 1 și 2.

**UTILIZARE principală:** Tratamentul infecției cu HIV.

**Doze uzuale.** Perioada neonatală: 50 mg/m² / doză, la fiecare 12 ore; doză pediatrică: 90 până la 120 mg/m² · la fiecare 12 ore, maxim 200 mg/doză. Adulți > 60 kg: 200 mg de două ori pe zi; < 60 kg: 125 mg de două ori pe zi; < 40 kg: 100 mg de două ori pe zi; în cazuri speciale, se poate utiliza o singură doză zilnică de 400 mg sau, ocazional, 300 mg.

**Stabilitate.** Soluția este stabilă timp de 30 de zile și trebuie păstrată la frigider; trebuie bine amestecată înainte de a fi consumată.

**Mod de administrare.** Datorită labilității sale la pH acid, comprimatul DDI este tamponat și trebuie mestecat sau dizolvat în apă sau suc de mere pentru o absorbție corectă; din același motiv, trebuie administrat la intervale de timp de mese (cel puțin 1 oră) și, de asemenea, de la alte medicamente (pentru a evita orice probleme de absorbție legate de altele); trebuie administrate cel puțin 2 comprimate per doză pentru a asigura o cantitate suficientă de tampon.

**Ajustarea funcției renale (adulți)**

| DCE (mL/min) | > 50 | 10-50 | < 10 |
|---|---|---|---|
| Doză (%) | 100 | 50-75 | 50 |

**Terapie de substituție în timpul dializei (adulți).** Doză normală după hemodializă.

**Reacții adverse.** În principal la nivelul tractului digestiv, cu greață și flatulență; pot

apărea dureri abdominale, vărsături și diaree; poate provoca neuropatie periferică; rareori apar hiperuricemie și depigmentare retiniană; poate provoca ***pancreatită,*** în special la persoanele care primesc doze peste doza recomandată; pancreatita apare de obicei după a zecea săptămână și rareori după al doilea an de utilizare (creșterea amilazei nu are valoare predictivă); dacă medicația nu este întreruptă, progresia afecțiunii va fi inevitabilă; DDI nu trebuie utilizat din nou.

**Interacțiuni.** Modifică pH-ul gastric și, în general, toate medicamentele trebuie utilizate la intervale orare mai mari de acesta, în special inhibitorii...

inhibitori de protează (nu sunt necesari cu NRTI), imidazoli (ketoconazol și itraconazol), tetracicline, dapsonă și chinolone (toate medicamentele trebuie administrate la 2 ore distanță de DDI, cu excepția indinavirului, care poate fi administrat cu 1 oră înainte sau 2 ore după); pentamidina crește riscul de pancreatită.

**Sarcină și alăptare.** Categoria B pentru utilizare în timpul sarcinii.

**Note:** Indicat în orice etapă a tratamentului; poate fi o opțiune pentru inițiere sau o încercare în cazurile de eșec terapeutic; poate apărea rezistență încrucișată cu DDC și 3TC.

## DIETILCARTAMAZINĂ

**Clasă:** antiparazitar.

**Prezentări.** Comprimate care conțin 50 mg de difenhidramină combinate cu 3 mg de difenhidramină. Distribuit de guvern.

**Spectru activ.** Activ împotriva tuturor tipurilor de filarioze *(Wuchereria bancrofti, Brugia* sp și *Loa loa).* De asemenea, eficient împotriva *Lagochilascaris minor.*

**Utilizări principale:** Filarioză și oncocercoză.

**Doze uzuale (adulți și copii).** *Filarioză:* 6 mg/kg zilnic, la fiecare 8 ore, timp de 2 până la 4 săptămâni. *Oncocercoză cu leziuni oculare* (se preferă ivermectină): se începe cu 0,5 mg/kg în doză unică în prima zi, la fiecare 12 ore în a doua zi, 1 mg/kg la fiecare 8 ore în a treia zi, până la atingerea a 6 mg/kg/zi.

**Ajustarea în funcție de funcția renală.** Nu este disponibilă.

**Terapie de substituție în timpul dializei.** Nu este disponibilă.

**Reacții adverse.** Intoleranță gastrică, cefalee, insomnie, stare generală de rău, anorexie, reacții alergice (apar la 6 ore după începerea tratamentului și dispar în decurs de 6 zile), febră, frisoane, prostrație, leucocitoză, eozinofilie și, rareori, encefalopatie.

**Interacțiuni.** Indisponibil.

**Sarcină și alăptare.** Nu este disponibil în literatura consultată.

**Note:** Dacă apar reacții de hipersensibilitate la începutul tratamentului, se adaugă corticosteroizi sistemici (9 până la 12 mg de dexametazonă sau echivalent pe zi).

## DOXICICLINĂ

**Clasa:** tetracicline.

**Prezentări.** Comprimate filmate a 100 mg.

**Spectru.** Activ împotriva *Chlamydia sp, N. gonorrhoeae, A. amycoplasma pneumoniae și Brucella* sp. De asemenea, eficient împotriva *Rickettsia* sp, *Francisella tularensis și Vibrio.*

**Robbemia cholerae ** și a diferitelor spirochete, inclusiv **Borrelia burgdorferi*.* Activ împotriva **Mycobacterium marinum*. O opțiune pentru tratarea* infecțiilor cu ** Legionella* sp* . Activitate bună împotriva bacteriilor anaerobe, inclusiv **Bacteroides fragilis*.* De asemenea, activ împotriva **Campylobacter* sp., *Pasteurella multocida*, *Actinomyces israelii*, *Yersinia pestis* și *Ureaplasma urealyticum*.* Activitate bună împotriva cocilor Gram-pozitivi, inclusiv pneumococi și stafilococi.

**Utilizări principale.** Tratamentul bolilor cu transmitere sexuală (BTS), cum ar fi uretrita, endocervicita, boala inflamatorie pelvină (BIP) și infecțiile *cu Chlamydia* sp. Alte infecții *cu Chlamydia* sp., cum ar fi limfogranulomul venerian, psitacoza, trahomul, conjunctivita incluzivă și pneumonita. Tetraciclinele și macrolidele sunt medicamentele de elecție în tratamentul *infecțiilor cu Mycoplasma pneumoniae.* În combinație cu un aminoglicozid, este cel mai eficient tratament împotriva brucelozei. Tetraciclinele sunt, de asemenea, medicamentele de elecție pentru tratamentul rickettsiilor. Poate fi alternat cu ampicilină sau un alt antibiotic cu spectru larg pentru tratamentul supresor intermitent la pacienții cu infecții bronhopulmonare cronice. Utilizat în tratamentul bolii Lyme, fără implicarea sistemului nervos central. Actinomicoza, infecțiile cauzate de *Vibrio* sp., *Yersinia* sp., *Campylobacter sp. și Pasteurella multocida* răspund bine. Se utilizează pentru profilaxia împotriva infecției enterotoxigene *cu Escherichia coli* și a malariei cu P. falciparum . Nu trebuie utilizat în principal pentru infecțiile anaerobe și nici pentru tratarea infecțiilor cauzate de *Streptococul beta-hemolitic de grup A* , din cauza existenței tulpinilor rezistente.

**Doze uzuale.** Provoacă întârzierea creșterii osoase la sugarii prematuri și decolorarea dinților în curs de dezvoltare; nu se utilizează la copii sub opt ani. La copiii peste opt ani, 2 până la 4 mg/kg, divizate la fiecare 12 sau 24 de ore. Adulți: 200 mg oral ca doză inițială; ulterior, 100 mg oral, divizate la fiecare 12 ore sau ca o singură doză zilnică.

**Mod de administrare.** Absorbția sa este redusă prin ingerarea simultană cu produse lactate, hidroxid de aluminiu, calciu, săruri de magneziu și fier. Ingerarea altor alimente nu modifică absorbția.

**Stabilitate.** Tetraciclinele formează produse toxice după expirarea datei lor de expirare sau dacă sunt expuse la lumină, căldură sau umiditate.

**Ajustarea funcției renale:** Nu este necesară ajustarea.

**Terapie de substituție în timpul dializei.** Nu este necesară suplimentarea sau ajustarea dozei.

**Reacții adverse.** Pot apărea greață, vărsături, ulcere și pancreatită. Provoacă decolorarea smalțului dentar, care devine gri sau maro, și întârzierea dezvoltării osoase la fetuși și copii sub opt ani. Poate apărea suprainfecție cu *Candida* sp., precum și diaree din cauza modificării microbiotei intestinale. Rareori, provoacă colită pseudomembranoasă. Pot apărea leucocitoză, prezența limfocitelor atipice, granulații toxice și purpură trombocitopenică. Hipersensibilitatea este rară. Provoacă fotosensibilitate, cu arsuri excesive în cazul expunerii la soare, onicoliză și pigmentarea unghiilor.

**Interacțiuni.** Utilizarea concomitentă cu metoxifluran poate provoca insuficiență renală severă. Timpul de înjumătățire plasmatică este redus de utilizarea fenitoinei,

carbamazepinei și barbituricelor.

**Sarcină și alăptare.** Traversează bariera placentară și este prezent în laptele matern. În timpul sarcinii poate apărea hepatotoxicitate. Există o întârziere a dezvoltării osoase la făt. Risc D. Nu utilizați. În timpul alăptării, este probabil sigur dacă durata de utilizare este scurtă.

**Observații.** Reducerea dozei este necesară în disfuncția hepatică. Este cea mai sigură dintre tetracicline în insuficiența renală. Tetraciclinele expirate sau deteriorate pot provoca greață, vărsături, poliurie, polidipsie, proteinurie, glicozurie, aminoacidurie crescută (o formă a sindromului Fanconi) și leziuni cutanate la nivelul feței, similare cu lupusul eritematos sistemic. Este tetraciclina cu cea mai bună tolerabilitate generală, în special la nivelul tractului gastrointestinal.

## EFAVIRENZ (EFZ)

**Clasă:** inhibitor antiretroviral al transcriptazei inverse, non-analog nucleotidic.

**Prezentări.** Capsule a 600 mg; soluție orală cu 30 mg/ml.

**Spectrul** HIV-1 .

**Utilizare principală:** infecția cu HIV-1.

**Doze uzuale.** Sub trei ani: date nu sunt disponibile. 10 până la < 15 kg: 200 mg, o dată pe zi; 15 până la < 20 kg: 250 mg, o dată pe zi; 20 până la < 25 kg: 300 mg, o dată pe zi; 25 până la 32,5 kg: 350 mg, o dată pe zi; 32,5 până la < 40 kg: 400 mg, o dată pe zi. Peste 40 kg și adulți: 600 mg, o dată pe zi.

**Mod de administrare.** Se administrează de preferință seara, reducând astfel apariția unor reacții adverse; se va evita administrarea medicamentului după o masă bogată în grăsimi.

**Ajustarea funcției renale:** Nu este necesară.

**Terapie de substituție în dializă.** Datele nu sunt disponibile.

**Reacții adverse.** Dintre reprezentanții clasei sale, este cel care provoacă cel mai puțin *erupții cutanate* sau alte reacții alergice (este mai frecvent la copii); Alterări ale SNC, cum ar fi amețeli, senzație subiectivă de detașare, cefalee, somnolență sau insomnie, modificări de comportament și dispoziție, în principal la începutul tratamentului, pot apărea în aproximativ 50% din cazuri (de obicei, scad sau dispar după 2 săptămâni); pentru a atenua aceste efecte adverse, EFZ poate fi prescris la culcare; poate crește colesterolul, trigliceridele și enzimele hepatice.

**Interacțiuni.** Acționează ca inductor sau inhibitor al enzimelor CYP-450, ceea ce înseamnă că poate scădea sau crește concentrația serică a unor medicamente importante .

Utilizarea concomitentă de terfenadină, astemizol, cisapridă, midazolam, triazolam, alprazolam, claritromicină, saquinavir și derivați de ergot nu este recomandată; utilizarea cumarinelor trebuie monitorizată constant prin fizioterapie (acestea pot crește periculos); nivelurile de etinilestradiol sunt scăzute și trebuie încurajate alte metode contraceptive; scade nivelurile serice de indinavir (creșteți doza cu 25%), lopinavir (creșteți doza), amprenavir, sertralină (monitorizați răspunsul terapeutic), rifabutină (creșteți doza cu 50%)

și metadonă; poate reduce potențial nivelurile serice de fenitoină, fenobarbital, carbamazepină (monitorizați nivelurile serice ale anticonvulsivantelor), itraconazol și ketoconazol. Crește nivelurile serice de ritonavir, nelfinavir și lorazepam. Saquinavirul, rifampicina, fenobarbitalul, fenitoina, carbamazepina și alți inductori enzimatici pot reduce nivelurile serice de efavirenz. În cazul rifampicinei, se ia în considerare utilizarea a 800 mg/zi.

**Sarcină și alăptare.** Contraindicat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este absolut necesar.

(categoria C); teratogen la animalele de laborator.

**Observații.** Este cel mai puternic reprezentant al clasei; poate fi utilizat în orice etapă (o alternativă importantă la IP) împreună cu alți NRTI și/sau IP; nu este indicat în cazurile de utilizare anterioară a unui alt reprezentant (delavirdină sau nevirapină) în care s-a dezvoltat rezistență (rezistență încrucișată între compușii din clasă); nu trebuie utilizat în scheme terapeutice parțial supresive (o singură mutație provoacă rezistență de grad înalt).

## EMETINĂ

**Clasă:** antiparazitar.

**Prezentări.** Fiole conținând 20, 40 și 60 mg.

**Spectru.** *Entamoeba histolytica.*

**Utilizări principale:** Amebiaza hepatică sau extraintestinală care nu răspunde la metronidazol sau când metronidazolul nu poate fi utilizat.

**Doze uzuale.** Copii peste cinci ani și adulți: 1 mg/kg/zi (maximum 60 mg), intramuscular, timp de până la 5 zile.

**Ajustarea în funcție de funcția renală:** Nu este disponibilă.

**Incompatibilități.** Nu se administrează împreună cu alte medicamente.

**Ajustarea pentru insuficiența renală și terapia de substituție în dializă.** Nu este disponibilă.

**Reacții adverse:** Aritmii cardiace, durere precordială, slăbiciune musculară, celulită la locul injectării, diaree, vărsături, neuropatie periferică și insuficiență cardiacă.

**Interacțiuni.** Indisponibil.

**Sarcină și alăptare.** Nu este recomandat.

**Note:** Nu este recomandat pacienților cu boli de inimă, boli de rinichi și copiilor sub cinci ani. Informații privind reconstituirea, diluarea și stabilitatea nu sunt disponibile în literatura consultată.

## ENFUVIRTIDE

**Clasă:** antiretroviral inhibitor de fuziune.

**Prezentare.** Flacon conținând 108 mg (90 mg/ml).

**Spectrul** HIV-1 .

**UTILIZĂRI principale.** Tratamentul infecției cu HIV-1 rezistente la alte medicamente antiretrovirale.

**Doze uzuale.** Sub șase ani: doza nu este definită. Între 6 și 16 ani: 2 mg/kg, la fiecare 12 ore, subcutanat. Adulți: 90 mg, de două ori pe zi.

**Stabilitate.** A se păstra flacoanele nereconstituite la temperatura camerei. Soluția reconstituită trebuie păstrată între 2 și 8°C și utilizată în termen de 24 de ore.

**Mod de administrare.** Reconstituiți pulberea cu 1,1 ml de apă sterilă, fără a agita flaconul, ci doar mișcându-l. Dizolvarea completă poate dura până la 45 de minute. Verificați vizual pentru particule sau bule și nu utilizați flaconul dacă acestea sunt prezente. Administrați subcutanat în braț, abdomen sau partea anterioară a coapsei, rotind locurile de injectare. Nu aplicați în locuri cu o reacție activă la injectare.

**Ajustarea funcției renale:** Nu este necesară.

**Terapie de substituție în dializă.** Informații indisponibile. Probabil inutilă.

**Reacții adverse.** Cele mai frecvente sunt reacțiile locale la locul injectării, cu durere, întărire, eritem, noduli, chisturi, mâncărime și echimoze. Reacțiile de hipersensibilitate, cu erupții cutanate, febră, greață și vărsături, frisoane, hipotensiune arterială și valori crescute ale enzimelor hepatice, apar rar. Alte efecte: simptome asemănătoare răcelii, glomerulonefrită, sindrom Guillain-Barré, conjunctivită, constipație, dureri abdominale, pancreatită, anorexie, insomnie, anxietate, depresie, valori crescute ale trigliceridelor, pierdere în greutate.

**Interacțiuni.** Până în prezent nu au fost descrise interacțiuni semnificative clinic.

**Sarcina și alăptare.** Categoria de risc B în timpul sarcinii. Nu alăptați.

## ERITROMICINĂ

**Clasa:** macrolide.

**Prezentări.** Capsule conținând 250 sau 500 mg; suspensie conținând 125 sau 250 mg/5 ml; flacon conținând 1000 mg.

**Spectru.** Activ împotriva *Mycoplasma* sp, *Legionella* sp, Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae, *Staphylococcus aureus* sensibil la oxacilină , *Chlamydia* sp, *Campylobacter jejuni, Corynebacterium diphtheriae* și *Neisseria* sp. Acționează împotriva unor bacili Gram-pozitivi, cum ar fi *Clostridium perfringens, Corynebacterium diphtheriae* și *Listeria monocytogenes.* Are activitate împotriva *Pasteurella multocida, Borrelia* sp și *Bordetella pertussis.* Activitate moderată împotriva *H. influenzae.* Activ împotriva unor micobacterii atipice, cum ar fi *Mycobacterium scrofulaceum și Mycobacterium kansasii.*

**Utilizări principale.** Infecții cauzate de *M. pneumoniae și Legionella sp.* De asemenea, este eficient pentru infecțiile cauzate de *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus sp, Chlamydia* sp, *Campylobacter jejuni, Corynebacterium diphtheriae, N. gonorrhoeae* și infecțiile ușoare cauzate de *S. aureus sensibil.* Poate fi utilizat în profilaxia endocarditei bacteriene subacute și în recurența febrei reumatice la pacienții alergici la penicilină. Este o opțiune pentru tratamentul gonoreei și sifilisului la pacienții care nu pot utiliza penicilină sau tetraciclină. Eficient în eliminarea stării de purtător acut și cronic al difteriei. Dacă este utilizat precoce în tusea convulsivă, poate scurta durata bolii. Tratamentul sifilisului la

pacienții alergici la penicilină.

**Doze uzuale:** 30 până la 50 mg/kg zilnic, po sau intravenos, divizate la fiecare 6 ore. Adulți: 250 mg până la 1 g po la fiecare 6 ore și 500 mg până la 1 g intravenos la fiecare 6 ore. Utilizarea este limitată de flebită.

**Stabilitate.** Sub formă de lactobionat, soluțiile reconstituite sunt stabile timp de 24 de ore la temperatura camerei și timp de 14 zile la frigider; cu toate acestea, orice soluții diluate rămase trebuie aruncate.

**Incompatibilități.** Antimicrobiene (în special cefalotină, cefazolină și cloramfenicol), fenobarbital, fenitoină, heparină, vitamina C și vitamine din complexul B. De preferință, nu se amestecă cu alte medicamente.

**Mod de administrare.** Estolatul, etilsuccinatul și comprimatele enterice nu sunt afectate de alimente. Formele parenterale trebuie administrate numai prin perfuzie intravenoasă. Pentru prezentările disponibile în flacoane, reconstituiți fiecare gram de eritromicină în 20 ml de apă distilată și apoi diluați în soluție salină fiziologică sau soluție Ringer lactat. Observați o concentrație finală între 1 și 5 mg/ml. Perfuzați timp de 20 până la 60 de minute.

**Ajustarea funcției renale:** Nu este necesară.

**Terapia de substituție în dializă.** Nu este îndepărtată prin dializă peritoneală sau hemodializă.

**Reacții adverse.** Iritație gastrică, diaree, hepatită colestatică (rare și asociată cu estolatul de eritromicină). Erupții cutanate, febră, eozinofilie și anemie hemolitică. Utilizarea intravenoasă, din cauza dozelor mari, poate provoca aritmii cardiace și ototoxicitate, precum și flebită.

**Interacțiuni.** Efectele cloramfenicolului și clindamicinei sunt reduse atunci când sunt combinate cu eritromicină. Teofilină, ciclosporină, astemizol, terfenadină, cisapridă,

Inhibitorii de protează, midazolam, fenitoina și alfentanilul au crescut concentrațiile serice. Corticosteroizii, carbamazepina, warfarina și digoxina au efecte potențate.

**Sarcină și alăptare.** Traversează bariera placentară și este prezent în laptele matern (50% din concentrația serică). Este medicamentul de elecție pentru tratamentul *chlamidiei urogenitale* în timpul sarcinii. A se utiliza numai dacă este esențial. Categoria de risc B în sarcină.

**Observații:** Nu penetrează SNC-ul. Pătrunde bine în lichidul prostatic. Are activitate mai mare la pH între 5,5 și 8,5. Rezistență încrucișată cu alte macrolide.

## Spectimonicină

**Clasă:** aminoglicozidă.

**Prezentare:** Flacon conținând 2 g.

**Spectru.** Activ împotriva bacteriilor Gram-negative, dar inferior altor aminoglicozide și altor medicamente cu activitate împotriva acestor bacterii. Bună activitate împotriva *N. gonorrhoeae.*

**Utilizări principale.** Tratament alternativ pentru gonoreea urogenitală sau rectală, în special la pacienții alergici la beta-lactamice sau cu infecție cu *Neisseria gonorrhoeae*

*producătoare de penicilinază* . Nu este potrivit pentru faringita gonococică.

**Doze uzuale:** 40 mg/kg ca doză unică, maxim 4 g.

**Stabilitate.** Soluția reconstituită rămâne stabilă timp de 24 de ore la temperatura camerei sau la frigider.

**Incompatibilități.** Nu amestecați cu alte medicamente.

**Mod de administrare.** Pentru administrare intramusculară, se reconstituie pulberea liofilizată cu diluantul care însoțește medicamentul. *Nu* se administrează pe nicio altă cale.

**Ajustarea funcției renale.** Nu este necesară.

**Terapie de substituție în timpul dializei.** Nu este îndepărtată prin hemodializă sau dializă peritoneală.

**Reacții adverse:** Urticarie, frisoane, febră, amețeli, insomnie, greață și durere la locul injectării. Crește nivelul acidului uric.

**Interacțiuni.** Date indisponibile.

**Sarcină și alăptare.** A se utiliza numai dacă este esențial. Categoria de risc B în timpul sarcinii.

**Notă:** Nu este eficient pentru tratamentul infecțiilor cauzate de *Chlamydia* sp. sau *Treponema pallidum.*

## Spiramicină

**Clasa:** macrolide.

**Prezentare.** Capsule de 500 mg (1,5 milioane UI).

**Spectru.** Activitate similară cu cea a eritromicinei împotriva cocilor Gram-pozitivi *(Streptococcus* sp, *Staphylococcus aureus), Neisseria* sp, *Mycoplasma* sp, *Chlamydia* sp, *Legionella* sp, *Campylobacter jejuni, Bordetella pertussis, Corynebacterium* sp, *Pasteurella* sp, *Borrelia* sp, *Listeria* sp și *Clostridium* sp. De asemenea, activ împotriva *Toxoplasma gondii.*

**UTILIZĂRI principale.** Infecții ale pielii și tractului respirator și prostatită. Eficient în tratamentul toxoplasmozei, fiind medicamentul de elecție pentru tratarea femeilor însărcinate cu această afecțiune.

**Doze uzuale.** Pentru infecțiile comune, 50 mg/kg pe zi, divizate la fiecare 8 sau 12 ore. Pentru toxoplasmoză, 100 mg/kg pe zi, divizate la fiecare 6, 8 sau 12 ore, timp de 3 până la 4 săptămâni. Adulți: 2 până la 3 g/zi, divizate la fiecare 8 sau 12 ore. Pentru toxoplasmoză, se pot utiliza până la 4 g pe zi timp de 3 până la 4 săptămâni.

**Ajustarea funcției renale:** Nu este necesară.

**Terapia de substituție în timpul dializei:** Nu este disponibilă.

**Reacții adverse:** Greață, vărsături, diaree, dureri abdominale, reacții alergice.

**Interacțiuni.** Până în prezent nu au fost descrise interacțiuni semnificative.

**Sarcină și alăptare.** Sigur în timpul sarcinii (categoria de risc B); nu sunt disponibile informații privind utilizarea în timpul alăptării.

## Stavudină (D4T)

**Clasă:** inhibitor antiretroviral al analogului nucleotidic al transcriptazei inverse.

**Prezentări.** Capsule de 20, 30 sau 40 mg; soluție de 1 mg/ml.

**Spectru de acțiune.** Activ împotriva HIV tipurile 1 și 2.

**UTILIZARE principală:** Tratamentul infecției cu HIV.

**Doze uzuale.** Doza neonatală este în curs de evaluare; doza pediatrică: 1 mg/kg la fiecare 12 ore (maximum 30 mg/doză). Adulți > 60 kg: 40 mg de două ori pe zi; < 60 kg: 30 mg de două ori pe zi; < 40 kg: 20 mg de două ori pe zi.

**Stabilitate.** Soluția orală trebuie păstrată la frigider după diluare și va fi stabilă timp de 30 de zile.

**Instrucțiuni de administrare:** Agitați bine soluția orală înainte de administrare.

**Ajustarea funcției renale.** DR 26 până la 50: se reduce doza cu 50%; DR între 10 și 25, se reduce cu 75%.

**Terapie de substituție în timpul dializei (adulți).** Doză normală după hemodializă.

**Reacții adverse:** Cefalee, erupție cutanată; neuropatie periferică, hepatotoxicitate reversibilă, ocazional asociată cu greață și vărsături; hipertrigliceridemie, steatoză hepatică.

**Interacțiuni.** Nu trebuie utilizat împreună cu ZDV, deoarece acestea concurează pentru același substrat pentru fosforilare; nu este recomandat împreună cu DDC din cauza toxicității suprapuse; crește toxicitatea didanozinei. Riscul de neuropatie periferică crește dacă este asociat cu medicamente legate de acest efect advers, cum ar fi cloramfenicol, metronidazol, dapsonă, etionamidă, hidralazină, nitrofurantoină, pentamidină, fenitoină, izoniazidă, ribavirina și vincristină. Metadona reduce nivelurile serice de stavudină cu 27%.

**Sarcina și alăptare.** Risc categoria C în timpul sarcinii; se excretă în lapte la animalele de laborator.

**Observații: Aceasta poate fi o opțiune pentru inițierea tratamentului sau poate fi încercată în cazurile de eșec terapeutic; cu toate acestea, fără un** model specific de rezistență *in vivo* , este puțin probabil să fie eficientă în cazurile de rezistență de grad înalt la ZDV.

## STREPTOMICINĂ

**Clasă:** aminoglicozidă, tuberculostatică.

**Prezentare:** Flacon conținând 1 g.

**Spectru.** Bacili aerobi gram-negativi, cum ar fi *Serratia sp, Proteus sp, Pseudomonas sp din Klebsiella sp, Enterobacter sp* și *E. coli, Yersinia sp din Francisella tularensis, Brucella sp și Nocardia sp.* Activ împotriva *Mycobacterium tuberculosis, Streptococcus viridans* și *Enterococcus* sp.

**Utilizări principale.** Ca agent unic în tratamentul tularemiei și al ciumei. Poate fi utilizat în combinație cu tetraciclină în tratamentul brucelozei; în combinație cu alți agenți

tuberculostatici în tratamentul de linia a doua al tuberculozei și în tratamentul micobacteriozelor atipice; în combinație cu penicilină, ampicilină sau vancomicină în tratamentul infecțiilor grave cauzate de *Enterococcus sp.* sau *Streptococcus viridans,* dar gentamicina este preferată în această situație. Deoarece este disponibilă doar pentru administrare intramusculară și este mai toxică și mai puțin activă decât gentamicina în majoritatea situațiilor, utilizarea sa a fost limitată la tratamentul tuberculozei, ciumei și tularemiei.

**Doze uzuale:** 15 până la 25 mg/kg zilnic, injecție intramusculară profundă, divizată la fiecare 12 ore. În fibroza chistică, din cauza unui timp de înjumătățire plasmatică mai scurt, se utilizează 20 până la 40 mg/kg zilnic, injecție intramusculară, divizată la fiecare 6 sau 12 ore.

**Stabilitate.** Soluția reconstituită este stabilă timp de 48 de ore la temperatura camerei sau timp de 14 zile la frigider.

**Incompatibilități.** Peniciline și vitamine.

**Mod de administrare.** *Administrare intramusculară:* se reconstituie pulberea liofilizată cu 3,5 până la 5 ml de apă distilată sau soluție salină fiziologică. *Nu* se administrează pe nicio altă cale.

**Ajustarea funcției renale**

| DCE (mL/min) | 50-80 | 10-50 | < 10 |
|---|---|---|---|
| Doză și interval | 7,5 mg/kg la fiecare 12 hh | 7,5 mg/kg la fiecare 24/72 | 7,5 mg/kg, fiecare 72/96 ore |

**Înlocuire în dializă.** Se elimină prin hemodializă și dializă peritoneală. Se înlocuiește jumătate din doza normală după hemodializă. În dializa peritoneală ambulatorie continuă, 20 până la 40 mg/kg pe zi.

**Reacții adverse.** Nefrotoxicitate și ototoxicitate, în principal cu funcție vestibulară scăzută; bloc neuromuscular, în special cu utilizare intrapleurală sau intraperitoneală și la pacienți cu *miastenie gravis sau* sub efectul altor agenți neuromusculari sau anestezici; neurită optică și neurită periferică (mai puțin frecvente); anafilaxie și erupții cutanate (mai puțin frecvente), eozinofilie, febră, discrazii sanguine, angioedem, dermatită exfoliativă și stomatită.

**Interacțiuni.** Există un sinergism împotriva *Enterococcus sp* între peniciline și aminoglicozide. Furosemida potențează efectele ototoxice la animale. Amfotericina B, cefalotina, vancomicina, medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene, ciclosporina, enfluranul și metoxifluranul pot crește nefrotoxicitatea. Nefrotoxicitate și ototoxicitate crescute atunci când sunt utilizate cu cisplatină. Sulfatul de magneziu și alți agenți blocanți neuromusculari pot crește riscul de apnee sau paralizie respiratorie.

**Sarcina și alăptarea.** Utilizat în primul trimestru de sarcină, poate duce la pierderea auzului la copil și micromelie. Risc D. În laptele matern, atinge niveluri mai mari de 50% din nivelul seric, dar este sigur.

**Observații.** Este unul dintre cei mai eficienți agenți împotriva tuturor formelor de dăunători. Are nefrotoxicitate minimă. La pacienții cu hematocrit < 25%, există o creștere a nivelului seric al medicamentului. Nivelul seric maxim este de 15 până la 25 pg/ml.

## ETAMBUTOL

**Clasă:** tuberculostatică.

**Prezentare.** Nu se vinde comercial, este distribuit doar de către Unitățile Sanitare ale Departamentului de Sănătate în comprimate de 400 mg.

**Activitate antibacteriană.** Activitate bacteriostatică. Acțiune probabilă de inhibare a încorporării acidului micolic în peretele celular micobacterian.

**Spectru** activ împotriva *Mycobacterium tuberculosis, M. kansasii și M. avium.*

**UTILIZĂRI principale.** Rezervat pentru utilizare în tuberculoză. Indicat în combinație cu streptomicină (S), etionamidă (E) și pirazinamidă (Z), formând schema terapeutică cunoscută sub acronimul SEMZ, ca tratament de linia a doua în cazurile de eșec al terapiei cu RHZ. Utilizat ca schemă terapeutică alternativă în cazurile de toxicitate hepatică cauzată de RHZ.

**Doze uzuale.** În general, nu se utilizează la copiii sub cinci ani deoarece nu este posibilă evaluarea adecvată a vederii; dacă este necesar, 15 mg/kg zilnic, în 1 până la 2 doze. Retratament: 25 mg/kg zilnic, reducând la 15 mg/kg zilnic după 2 luni. Adulți: 15 până la 25 mg/kg, doză unică zilnică, cu o doză maximă de 1.200 mg/zi.

**Ajustați în funcție de funcția renală.** EHR 10 până la 50 ml/minut: administrați la fiecare 24 până la 36 de ore. EHR < 10: administrați la fiecare 48 de ore.

**Terapie de substituție în dializă (adulți).** Doză de 400 mg după hemodializă. În dializa peritoneală ambulatorie continuă, se administrează 50% din doză.

**Reacții adverse.** Scăderea acuității vizuale, pierderea percepției culorii verde, scotoame centrale, defecte ale câmpului vizual periferic (neurită optică); creșterea acidului uric seric, erupții cutanate, prurit, șoc anafilactic, neurită periferică, dureri abdominale, dureri articulare, trombocitopenie, febră, cefalee, amețeli, confuzie mentală, dezorientare și halucinații. Cel mai important efect advers este neurita optică, care are ca rezultat scăderea acuității vizuale și pierderea capacității de a distinge roșul de verde. Incidența acestei reacții este proporțională cu doza de etambutol și este observată la 15% dintre pacienții care primesc 50 mg/kg pe zi, la 5% dintre cei care primesc 25 mg/kg pe zi și la <1% dintre pacienții care primesc 15 mg/kg pe zi. Intensitatea afectării vizuale este legată de durata tratamentului. Recuperarea are loc de obicei la întreruperea tratamentului cu etambutol. Acuitatea vizuală, precum și capacitatea de a distinge culorile, trebuie testate înainte de începerea tratamentului și periodic în timpul utilizării acestuia.

**Interacțiuni.** Izoniazida și pirazinamida pot accentua creșterea acidului uric seric.

**Sarcină și alăptare.** Sigur în timpul sarcinii; categoria de risc B. A se evita în timpul alăptării.

## Etionidă

**Clasă:** tuberculostatică.

**Prezentare.** Nu se vinde comercial, este distribuit doar de către Unitățile Sanitare ale Departamentului de Sănătate în comprimate de 250 mg.

**Spectru.** Activ împotriva *Mycobacterium tuberculosis.* Activitate redusă împotriva

micobacteriilor atipice.

**UTILIZĂRI principale.** Rezervat pentru utilizare în tuberculoză în cadrul unui regim de retratament din cauza eșecului terapeutic sau contraindicației schemei de primă linie, în combinație cu streptomicină (S), etambutol (M) și pirazinamidă (Z), formând regimul SEMZ.

**Doze uzuale:** 15 până la 20 mg/kg, într-o singură priză zilnică, maxim 1000 mg pe zi.

**Ajustarea funcției renale (adulți)**

| DCE (mL/min) | > 50 | 10-50 | <10 |
|---|---|---|---|
| Doză (%) | 100 | 75-100 | 50 |

**Terapie de substituție în dializă.** Necunoscută.

**Reacții adverse.** Iritație gastrică, anorexie, greață, vărsături, sialoree, dureri abdominale, diaree, gust metalic, hipotensiune posturală, depresie, somnolență și astenie. Convulsiile și neuropatia periferică sunt rare. Pot apărea tulburări olfactive, vedere încețoșată, diplopie, parestezii, cefalee, agitație și tremor, erupții cutanate, purpură, stomatită, acnee, alopecie, menoragie, ginecomastie și impotență. Hepatita a fost asociată cu utilizarea medicamentului în aproape 5% din cazuri. Semnele și simptomele de hepatotoxicitate dispar la întreruperea tratamentului. Funcția hepatică trebuie evaluată periodic. Utilizarea piridoxinei este recomandată la pacienții tratați cu etionamidă.

**Interacțiuni.** Inhibă acetilarea izoniazidei.

**Sarcină și alăptare.** Probabil teratogen.

## FANCICLOVIR

**Clasă:** antivirală.

**Prezentări.** Comprimate care conțin 125 sau 250 mg.

**Spectru.** Virusurile herpes simplex și varicelo-zosterian.

**Utilizări principale:** Herpes zoster și herpes simplex mucocutanat.

**Doze uzuale.** Dozele pediatrice nu sunt definite. Adolescenți și adulți: Herpes simplex, primul episod: 250 mg oral la fiecare 8 ore, timp de 5 până la 7 zile. Herpes genital recurent: 125 mg de două ori pe zi, timp de 5 zile; Supresia herpesului genital: 250 până la 500 mg/zi în 2 administrări, timp de 1 an. Herpes zoster: 500 mg la fiecare 8 ore, timp de 7 zile.

**Ajustarea funcției renale**

| DCE (mL/min) | > 50 | 10-50 | < 10 |
|---|---|---|---|
| Doză (%) | 100 | 50 | 25 |

**Terapie de substituție în timpul dializei.** Administrați doza normală după dializă.

**Reacții adverse:** Dureri de cap, greață și diaree.

**Sarcină și alăptare.** Nu trebuie utilizat. Nu există studii care să demonstreze siguranța în aceste condiții.

# FLUCONAZOL

**Clasa:** antifungic triazolic.

**Prezentări.** Capsule a 50, 100 sau 150 mg; soluție perfuzabilă cu 200 mg (2 mg/ml).

**Spectru.** *Candida* sp (C. *glabrata* și *C. tropicalis* sunt adesea rezistente; *Candida ktusei* nu este susceptibilă/ *Cryptococcus neoformans, Coccidioides immitis, Histoplasma capsuiatum, Blastomyces dermititidis, Paracoccidioides brasiliensis.* Zygomycetes, *S. schenkii, Fusarium sp și* sunt rezistente.

**Utilizări principale:** Candidoză orofaringiană, esofagiană, peritoneală, genitourinară și diseminată ; meningită criptococică, dermatofitoză superficială și, în anumite cazuri, coccidioidomicoză. Profilaxia infecțiilor fungice sistemice la pacienții post-transplant de măduvă osoasă. Medicament de elecție pentru tratamentul de întreținere al meningitei criptococice și în tratamentul infecțiilor tractului urinar cauzate de tulpini sensibile de *Candida* sp.

**Doze uzuale:** 3 până la 6 mg/kg la fiecare 24 de ore. În cazuri foarte severe, se pot utiliza până la 12 mg/kg pe zi, în special dacă există afectare a SNC. Adulți: 50 până la 400 mg zilnic, intravenos sau po. *Candidoză orală:* doză de încărcare de 200 mg și doză de întreținere cu 100 mg zilnic timp de 10 până la 14 zile. *Candidoză sistemică:* 200 până la 400 mg zilnic. *Meningită cu Cryptococcus neoformans:* doză de încărcare de 400 mg și doză de întreținere cu 200 până la 400 mg zilnic. Doze de până la 1200 mg/zi pot fi utilizate în criptococoza meningeală refractară. *Candidoză vaginală:* o singură doză orală de 150 mg este eficientă.

**Stabilitate.** Soluția este gata de administrare. În timpul depozitării , a se proteja de lumină, căldură excesivă și îngheț.

**Incompatibilități.** Ampicilină, gluconat de calciu, ceftazidimă, cefotaximă, cefuroximă, ceftriaxonă, clindamicină, furosemidă, imipenem, ticarcilină, piperacilină. De preferință, nu se amestecă cu alte medicamente.

**Mod de administrare.** Administrarea orală a alimentelor poate întârzia timpul de atingere a concentrației plasmatice maxime, dar nu modifică cantitatea de medicament absorbită. Perfuzia intravenoasă trebuie administrată pe o perioadă de 60 până la 120 de minute.

### Ajustarea funcției renale

| DCE (mL/min) | > 50 | 20-50 | < 20 |
|---|---|---|---|
| Doză (%) | 100 | 50 | 25 |

**Înlocuire în dializă.** O doză normală după hemodializă. Pentru pacienții aflați sub dializă peritoneală ambulatorie continuă sau hemodializă venovenoasă continuă, se va lua în considerare o rată de schimb procentuală (EHR) < 20 ml/min.

**Reacții adverse.** Greață, vărsături, diaree, dureri abdominale, modificări tranzitorii ale testelor funcției hepatice, necroză hepatică, erupții cutanate alergice (1%), eozinofilie, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică (sindrom Lyell), anafilaxie, cefalee și trombocitopenie, în special la pacienții cu SIDA.

**Interacțiuni.** Hidroclorotiazida crește concentrația serică a medicamentului. Rifampicina scade concentrația serică a fluconazolului. Aceasta crește concentrațiile serice ale

anticoagulantelor orale, ciclosporinei, fenitoinei, barbituricelor, agenților hipoglicemianti orali, digoxinei, blocantelor H2 , terfenadinei și astemizolului (prelungirea intervalului QT și risc de *torsada vârfurilor)* și, eventual, ale cisapridei (același risc ca și astemizolul).

**Sarcină și alăptare.** La animale, este teratogen în doze mari. A se utiliza numai dacă este esențial. Se procedează cu precauție în timpul alăptării, deoarece nivelurile din laptele matern sunt necunoscute.

**Observații:** Concentrații bune se găsesc în spută, parenchimul pulmonar, salivă, urină, lichidul peritoneal, vezicule, vagin, ochi, piele, ficat și prostată. În lichidul cefalorahidian, concentrația este de 50 până la 90% din plasma sanguină, în funcție de prezența meningelui inflamat.

## FOSFOMICINĂ TROMETAMOL

**Clasă:** antibiotic care inhibă sinteza peretelui celular.

**Prezentare.** Plic conținând 3 g.

**Spectru.** Bacterii Gram-pozitive și Gram-negative (S. *pneumoniae, Staphylococcus* sp, *Neisseria* sp, *Haemophilus* sp, E. *coli, P. mirabilis, Salmonella* sp și *Shigella* sp). Activitate redusă împotriva *Streptococcus non-pneumoniae, Klebsiella sp, Enterobacter* sp și *Proteus indol-pozitiv* . Unele tulpini de *Pseudomonas sp* sunt sensibile.

**Utilizări principale:** Infecții necomplicate ale tractului urinar inferior (cistită).

**Doze uzuale.** Nu se utilizează la sugari (informații de laborator). La copii: plic cu 2 g, PO, doză unică. Adulți: plic cu 3 g, PO, doză unică.

**Mod de administrare:** Alimentele întârzie absorbția, așadar trebuie administrat pe stomacul gol.

**Ajustarea dozelor în funcție de funcția renală.** Informațiile nu sunt disponibile.

**Terapie de substituție în dializă.** Informații nu sunt disponibile.

**Reacții adverse.** Hipersensibilitate și simptome gastrointestinale, cum ar fi arsuri la stomac, diaree și greață.

**Interacțiuni.** Metoclopramida scade absorbția medicamentului.

**Sarcină și alăptare.** Probabil sigur în timpul sarcinii. Risc B, conform producătorului; evitați în timpul alăptării (nu sunt disponibile informații).

## FURASOLIDONĂ

**Clasă:** antiparazitar.

**Prezentări.** Comprimate conținând 200 mg; suspensie conținând 50 mg/5 ml.

**Spectru activ.** Activ împotriva *Ciardia lamblia.* Are o oarecare activitate împotriva *Isospora belli, Entamoeba histolytica, Balantidium coli* și *Trichomonas vaginalis,* precum și a unor bacterii *(Shigella* sp, *Salmonella* sp și *Escherichia coli).*

**Doze uzuale:** 7 mg/kg zilnic, în 2 până la 4 prize, timp de 7 până la 10 zile. Adulți: 100 mg oral la fiecare 6 ore, timp de 7 până la 10 zile.

**Ajustarea în funcție de funcția renală.** Nu este disponibilă.

**Terapie de substituție în timpul dializei.** Nu este disponibilă.

**Reacții adverse.** Greață, vărsături, diaree, reacții alergice (hipotensiune arterială, urticarie, infiltrat pulmonar, febră și erupții cutanate), hipoglicemie, cefalee și, rareori, anemie hemolitică (la pacienții cu deficit de G6PD și la nou-născuți), reacție asemănătoare disulfiramului și polineuropatie.

**Interacțiuni.** Nu sunt disponibile în literatura consultată.

**Sarcină și alăptare.** Nu se recomandă utilizarea în timpul alăptării.

## GANCICLOVIR

**Prezentări.** Flacon conținând 500 mg; capsule conținând 250 sau 500 mg.

**Spectru.** Virusul herpes simplex tipurile 1 și 2, virusul herpes 6, virusul varicelo-zosterian. Este un inhibitor puternic al citomegalovirusului.

**Utilizări principale:** Profilaxia și tratamentul infecțiilor cu citomegalovirus.

**Doze uzuale. IV:** Infecție congenitală cu citomegalovirus: 15 mg/kg/zi la fiecare 12 ore; durata ideală a tratamentului nu este definită, dar date limitate sugerează că 10 până la 12 luni pot oferi rezultate mai bune decât tratamentele mai scurte. Retinită: Copii cu vârsta peste trei luni și adulți: Inducție - 10 mg/kg/zi la fiecare 12 ore timp de 14 până la 21 de zile; Întreținere - 5 mg/kg/zi, într-o doză

Doză unică, 7 zile/săptămână sau 6 mg/kg/zi, de 5 ori/săptămână. Prevenirea infecției cu citomegalovirus la transplanturi: 10 mg/kg/zi, la fiecare 12 ore, timp de 7 până la 14 zile; apoi, 5 mg/kg/zi, o dată pe zi, sau 6 mg/kg/zi, de 5 ori/săptămână; transplanturi pulmonare sau inimă-plămân: 6 mg/kg, o dată pe zi, timp de 28 de zile. Alte infecții cu CMV: doză inițială de 10 mg/kg/zi, la fiecare 12 ore, timp de 14 până la 21 de zile sau 7,5 mg/kg/zi, la fiecare 8 ore; întreținere cu 5 mg/kg/zi, în fiecare zi, sau 6 mg/kg/zi, de 5 ori/săptămână. **Oral** (după inducție cu administrare intravenoasă): întreținere sau profilaxie, 6 luni până la 16 ani: 30 mg/kg/doză, la fiecare 8 ore. Adulți: 1000 mg, la fiecare 8 ore.

**Stabilitate.** Soluția reconstituită este stabilă timp de 12 ore la temperatura camerei și, după diluare, este stabilă timp de 5 zile la temperatura camerei sau la frigider.

**Mod de administrare.** Se reconstituie pulberea în 10 ml de apă distilată și se diluează soluția inițială cu soluție salină fiziologică, soluție de glucoză sau soluție Ringer cu sau fără lactat de sodiu. Concentrația finală trebuie să fie de 5 mg/ml. Pentru pacienții cu restricție de lichide, se poate utiliza o concentrație maximă de 10 mg/ml. Se administrează prin perfuzie timp de 60 de minute printr-o membrană filtrantă cu pori cu diametrul de 0,22 până la 5 microni (acest filtru trebuie inclus în pachetul de medicament).

**Ajustarea funcției renale și a substituției renale în timpul dializei (adulți).** Oral: 50 până la 69 mg /KG : 500 mg, de 3 ori/zi; 25 până la 49 mg/kg: 500 mg, de 2 ori/zi; 10 până la 24 mg/kg: 500 mg/zi; < 10 mg/kg: 500 mg, de 3 ori/săptămână, după hemodializă. IV, inducție: 50 până la 69 mg/kg: 2,5 mg/kg, la fiecare 12 ore; 25 până la 49 mg/kg: 2,5 mg/kg, la fiecare 24 ore; 10 până la 24 mg/kg: 1,25 mg/kg, la fiecare 24 ore; < 10 mg/kg: 1,25 mg/kg, de 3 ori/săptămână, după hemodializă. IV, întreținere: 50 până la

69 mg/kg: 2,5 mg/kg, la fiecare 24 ore; DCE 25 până la 49: 1,25 mg/kg la fiecare 24 de ore; DCE 10 până la 24: 0,625 mg/kg la fiecare 24 de ore; DCE < 10: 0,625 mg/kg de 3 ori/săptămână, după hemodializă.

**Reacții adverse:** leucopenie, trombocitopenie (în mare parte reversibilă), neurotoxicitate cu cefalee, modificări de comportament, psihoză, convulsii și comă, anemie, erupții cutanate, febră, modificări ale testelor funcției hepatice, azotemie, greață, vărsături, eozinofilie și flebită.

**Interacțiuni.** Potențează toxicitatea asupra măduvei osoase a medicamentelor precum sulfonamidele, AZT și agenții chimioterapeutici.

**Sarcina și alăptare.** Categoria de risc C în timpul sarcinii. Nu sunt disponibile informații privind alăptarea.

**Notă:** Întrerupeți tratamentul dacă numărul de neutrofile scad sub 500/ $^{mm3}$ .

## Gatifloxacină

**Clasă:** Chinolone fluorurate.

**Prezentări.** Comprimate filmate conținând 400 mg; flacon conținând 400 mg (10 mg/ml); pungi conținând 400 mg (2 mg/ml).

**Spectru.** Similar cu ciprofloxacina, dar cu activitate mai mare împotriva *Mycoplasma sp., Chlamydia sp., Legionella sp . și Streptococcus în* general și o activitate excelentă împotriva pneumococilor.

**Utilizări principale.** În pediatrie, ca alternativă în infecțiile severe cauzate de germeni rezistenți la tratamentele obișnuite. Pătrunde bine în lichidul cefalorahidian.

**Doze uzuale.** Doza recomandată pentru copii este de 10 mg/kg/doză, la fiecare 12 ore în primele 3 zile; apoi, la fiecare 24 de ore. Adulți: 400 mg/zi.

**Mod de administrare.** Comprimatele pot fi administrate independent de mese. Conținutul flaconului trebuie diluat în 160 ml de soluție compatibilă (glucoză 5%, clorură de sodiu 0,9% și lactat Ringer) pentru a obține o concentrație finală de 2 mg/ml. Mini-pungile nu necesită diluare suplimentară. Se administrează pe parcursul a 1 oră.

**Stabilitate.** A se păstra la o temperatură între 15 și 30°C. A nu se congela. După diluare, conținutul flaconului rămâne stabil timp de 14 zile la o temperatură între 20 și 26°C sau la frigider între 2 și 8°C.

**Incompatibilități.** Nu se vor adăuga aditivi sau alte medicamente la gatifloxacină și nici nu se vor administra prin aceeași linie intravenoasă. Dacă este necesar, se va folosi aceeași linie pentru un alt medicament, clătind cu o soluție compatibilă (vezi „Metoda de administrare").

**Ajustați doza în funcție de funcția renală (adulți).** Pentru pacienții cu clearance al creatininei sub 30 ml/min și pentru cei aflați sub dializă peritoneală, se administrează 400 mg zilnic timp de 2 zile, apoi se trece la 400 mg la fiecare 48 de ore.

**Terapie de substituție în dializă (adulți).** Se administrează o doză de 400 mg după fiecare sesiune de hemodializă.

**Reacții adverse.** Cele mai frecvente reacții adverse sunt greața, diareea, vărsăturile, dispepsia, durerile abdominale, alterarea gustului, vaginita, durerile de cap, amețelile și

insomnia. Au fost descrise reacții alergice, febră, frisoane, palpitații, transpirații, tinitus, tulburări de vedere, parestezii, vertij, disurie, intoleranță la alcool, anorexie, anxietate, convulsii, tulburări de gândire și comportament, dureri osoase și articulare, modificări ale testelor de laborator și alte efecte.

**Interacțiuni medicamentoase.** Sulfatul feros, alte săruri de fier, zincul și magneziul pot reduce absorbția gatifloxacinei. Administrați la cel puțin 2 ore distanță. Au fost raportate tulburări ale controlului glicemic la pacienții tratați cu agenți hipoglicemianti orali sau insulină. Gatifloxacina poate crește nivelurile serice de digoxină. Evitați utilizarea concomitentă cu medicamente care pot crește intervalul QT (cisapridă, terfenodină, antipsihotice, antiaritmice, antidepresive ciclice și macrolide).

**Sarcină și alăptare.** Nu sunt disponibile date. Evitați.

## Gentamicină

**Clasa:** aminoglicozide.

**Prezentări.** Fiole conținând 10, 20, 40, 60, 80, 120, 160 sau 280 mg.

**Spectru.** Bacili aerobi Gram-negativi, cum ar fi *Serratia sp., Proteus sp., Pseudomonas sp., Klebsiella* sp., *Enterobacter sp .* și *Escherichia coli.* Este activ împotriva *Staphylococcus aureus.*

**UTILIZĂRI principale.** Este aminoglicozida de elecție în instituțiile în care ratele de rezistență ale bacteriilor gram-negative sunt scăzute. Se utilizează în combinație cu ampicilină, penicilină sau vancomicină pentru tratamentul endocarditei cauzate de *Enterococcus sp.* sau *Streptococcus viridans;* cu vancomicină și rifampicină pentru tratamentul endocarditei cauzate de *Staphylococcus coagulazo-negativ* în protezele valvulare; și cu penicilină pentru tratamentul endocarditei cauzate de *Corynebacterium* sp.

**Doze uzuale. Sugari prematuri,** sub 1.000 g: 3,5 mg/kg la fiecare 24 de ore; 0 până la 4 săptămâni, < 1.200 g: 2,5 mg/kg la fiecare 18 până la 24 de ore; până la vârsta de 7 zile: 2,5 mg/kg la fiecare 12 ore; pe o perioadă de 7 zile, 1.200-2.000 g: 2,5 mg/kg la fiecare 8 până la 12 ore; pe o perioadă de 7 zile, peste 2.000 g: 2,5 mg/kg la fiecare 8 ore. *Schemă de administrare o dată pe zi:* sugari prematuri cu funcție renală normală: 3,5 până la 4 mg/kg; nou-născuți la termen cu funcție renală normală: 3,5 până la 5 mg/kg. **Sugari și copii:** 2,5 mg/kg la fiecare 8 ore sau 5 până la 7,5 mg/kg la fiecare 24 de ore. Fibroză chistică: 2,5 până la 3,3 mg/kg la fiecare 6 până la 8 ore. **Adulți:** 3 până la 6 mg/kg/zi la fiecare 8 ore sau 4 până la 6,6 mg/kg la fiecare 24 de ore. *Administrare prin nebulizare (fibroză chistică):* 40 până la 80 mg per administrare la fiecare 8 sau 12 ore. **Administrare intratecală** (soluție fără conservanți): nou-născuți: 1 mg; sugari peste trei luni și copii: 1 până la 2 mg/zi; adulți: 4 până la 8 mg/zi.

**Stabilitate.** Soluțiile diluate sunt stabile timp de 24 de ore la temperatura camerei sau la frigider.

**Incompatibilități.** Nu amestecați cu alte medicamente. Când este necesară administrarea în combinație cu peniciline, respectați un interval de 1 oră între un medicament și altul.

**Mod de administrare:** Intramuscular, intravenos direct sau, de preferință, prin perfuzie. Solvenții compatibili sunt soluția salină fiziologică, soluția de glucoză, soluția salină de glucoză și soluția Ringer lactat. Se respectă o concentrație finală maximă de 10 mg/ml;

perfuzia trebuie administrată pe parcursul a 30 până la 120 de minute.

**Ajustați în funcție de funcția renală.** În mod ideal, monitorizați nivelurile serice.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| DCE (mL/min) | > 60 | 40-60 | 20-40 | < 2 0 |
| Interval (h) | 8/24 | 12 | 2 4 2,5 mg/kg la fiecare 48/72 | |

**Terapie de substituție în timpul dializei:** 1,25 până la 1,75 mg/kg după dializă.

**Reacții adverse.** Nefrotoxicitate și ototoxicitate, în principal cu funcție vestibulară scăzută, bloc neuromuscular, în special în cazul utilizării intrapleurale sau intraperitoneale și la pacienții cu *miastenie gravis sau* sub efectul agenților neuromusculari sau anestezici, neurită optică și neurită periferică (mai puțin frecvente); anafilaxie și erupții cutanate (mai puțin frecvente), eozinofilie, febră, discrazii sanguine, angioedem, dermatită exfoliativă și stomatită. În cazul utilizării intratecale sau intraventriculare pot apărea inflamație locală și radiculită.

**Interacțiuni.** Există un sinergism împotriva *Enterococcus sp* între peniciline și aminoglicozide. Furosemidul a potențat efectele ototoxice la animale. Amfotericina B, cefalotina, vancomicina, medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene, ciclosporina, enfluranul și metoxifluranul pot crește nefrotoxicitatea. Nefrotoxicitate și ototoxicitate crescute atunci când sunt utilizate cu cisplatină. Sulfatul de magneziu și alți agenți blocanți neuromusculari pot crește riscul de apnee sau paralizie respiratorie.

**Sarcina și alăptare.** La sfârșitul sarcinii, poate exista acumulare în plasma fetală și lichidul amniotic. A se utiliza numai dacă este esențial. Risc C. Există suspiciunea de leziune a nervului cranian VIII al nou-născutului. În laptele matern, atinge niveluri mai mari de 50% din nivelul plasmatic, dar este sigur deoarece nu se absoarbe.

**Observații:** Penetrare osoasă bună. La pacienții cu hematocrit < 25%, există o creștere a nivelului seric al medicamentului. Nivelul seric terapeutic este de 1 până la 4 pg/ml, iar nivelul seric maxim este de 4 până la 10 pg/ml.

## GRISEOFULVINA

**Clasă:** antifungic.

**Prezentare.** Comprimate conținând 500 mg.

**Spectru.** Dermatofite precum *Mycrosporum canis, Mycrosporum audovini, Epidermophyton floccosum, Tricophyton schoenieinii, T. verrucosum, T. rubrum, T men tagrophytes.*

**UTILIZĂRI principale.** Infecții fungice ale pielii, părului și unghiilor cauzate de microorganismele menționate mai sus. Poate fi utilizat pentru tratarea piciorului atletului, deși este preferat tratamentul topic.

**Doze uzuale:** 10 mg/kg/zi. Adulți: 500 mg până la 1 g zilnic, oral, în doză unică sau în doze divizate la fiecare 6 ore. În infecțiile severe sau extinse, se utilizează 1,5 până la 2,0 g/zi pentru o perioadă scurtă de timp, reducând la doza obișnuită atunci când există un răspuns. Durata tratamentului variază în funcție de localizarea infecției: scalp, 1 lună; unghiile de la mâini, 6 până la 9 luni; și unghiile de la picioare, 1 an.

**Mod de administrare.** Crește absorbția atunci când este administrat oral cu alimente bogate în lipide.

**Ajustarea funcției renale:** Nu este necesară.

**Terapia de substituție în dializă.** Nu este îndepărtată prin hemodializă sau dializă peritoneală.

**Reacții adverse.** Cefalee (15%), uneori intensă, care dispare odată cu continuarea tratamentului; neurită periferică, letargie, confuzie mentală, scăderea performanței în activitățile zilnice, oboseală, sincopă, vertij, vedere încețoșată, edem macular tranzitoriu și accentuarea efectelor alcoolului. Pot apărea psihoză, insomnie și pierderea auzului tranzitoriu. De asemenea, pot apărea greață, vărsături, diaree, flatulență, xerostomie, stomatită angulară, hepatotoxicitate, arsuri la stomac, leucopenie, neutropenie, bazofilie, monocitoză, albuminurie și cilindrurie fără insuficiență renală (frecventă), urticarie, fotosensibilitate, exacerbarea lupusului, lichen plan, eritem, erupții de tip eritem multiform, erupții veziculare și morbiliforme, boala serului și angioedem (rar). De asemenea, are un efect estrogenic la copii.

**Interacțiuni.** Utilizarea barbituricelor scade absorbția griseofluorurii. Warfarina și contraceptivele orale au eficacitate redusă. Crește nivelurile serice de etanol. **Sarcină și alăptare.** În doze mari, este teratogen la animale. Risc C. Nu se găsește în laptele matern.

**Observații.** Fungistatic. Medicamentul se depune în celulele precursoare ale keratinei, rezultând concentrații mari în țesuturi și anexe cutanate. În doze mari, este cancerigen la animale și nu trebuie utilizat în infecții care răspund la tratamentul topic.

## Imipenem-cilastatină

**Clasa:** carbapeneme.

**Prezentări.** Flacon conținând 500 mg imipenem și 500 mg cilastatină sodică.

**Spectru.** Activ împotriva *Streptococcus sp. și Staphylococcus sp* . sensibile la oxacilină. Este activ împotriva majorității tulpinilor de *E. coli, Klebsiella sp., Enterobacter sp., Proteus mirabilis,* Proteus indol-pozitiv, *Serratia sp., Citrobacter sp., Providencia sp., Acinetobacter sp., Salmonella sp., Shigella sp., Haemophilus sp. și Neisseria sp. Pseudomonas aeruginosa* este de obicei sensibilă, dar se poate dezvolta rezistență în timpul tratamentului. Este foarte activ împotriva anaerobilor. Clostridium difficile, *S. aureus* rezistent la oxacilină , *E. faecium, Corynebacterium K., S. maltophilia, B. cepacia* și *Chryseobacterium sp.* sunt rezistente. Nu este eficient împotriva *Legionella sp., Chlamydia* sp. și *Mycoplasma* sp.

**Utilizări principale.** Infecții nosocomiale cauzate de organisme multirezistente, în special cele cauzate de *Citrobacter freundü, Acinetobacter sp.* și *Enterobacter sp.* Tratamentul empiric al pacienților tratați anterior cu antibiotice multiple. Infecții polimicrobiene (în special cele care implică bacterii gram-negative).

infecții aerobe și anaerobe), infecții intraabdominale și ale țesuturilor moi, osteomielită (în special la pacienții diabetici), infecții complicate ale tractului urinar și infecții cauzate de germeni rezistenți la alți agenți.

**Doze uzuale.** Nou-născuți: 0 până la 4 săptămâni, < 1.200 g: 20 mg/kg/doză, la fiecare

18 până la 24 de ore; până la 7 zile, 1.220 până la 1.500 g: 40 mg/kg/zi, la fiecare 12 ore; până la 7 zile, peste 1.500 g: 50 mg/kg/zi, în 2 doze; peste 7 zile, 1.200 până la 1.500 g: 40 mg/kg/zi, în 2 doze; peste 7 zile, peste 1.500 g: 75 mg/kg/zi, în 3 administrări. Sugari între 4 săptămâni și 3 luni: 100 mg/kg/zi, la fiecare 6 ore. De la trei luni încolo: 60 până la 100 mg/kg/zi, în 4 administrări. Doza maximă: 4 g/zi.

**Stabilitate.** Atunci când se utilizează soluție salină fiziologică, soluțiile reconstituite și diluate sunt stabile timp de 10 ore la temperatura camerei și timp de 48 de ore la frigider. Dacă diluanții aleși sunt soluții de glucoză sau soluții saline de glucoză, soluțiile reconstituite și diluate sunt stabile timp de patru ore la temperatura camerei și timp de 24 de ore la frigider. Pentru administrare intramusculară, soluția reconstituită este stabilă doar o oră la temperatura camerei sau timp de patru ore la frigider.

**Incompatibilități.** Nu amestecați cu alte medicamente. Nu utilizați soluția Ringer lactat ca diluant.

**Mod de administrare.** Pentru administrare intramusculară, reconstituiți pulberea liofilizată cu 2 ml de apă distilată. Nu utilizați prin injecție intravenoasă directă. Soluțiile pentru perfuzie intravenoasă pot fi obținute prin diluarea soluției inițiale în soluție salină fiziologică, soluție de glucoză sau soluție salină de glucoză. Observați o concentrație finală de 5 mg/ml. Pentru pacienții cu restricție de lichide, soluția poate fi concentrată până la 7 mg/ml. Perfuzați pe o perioadă de 20 până la 60 de minute.

**Ajustări ale funcției renale.** Se pot face în funcție de doză și de interval.

| DCE (mL/min) | 40-70 | 20-40 | < 10 |
|---|---|---|---|
| Doză (%) | 50 | 37 | 25 |
| Interval (h) | 6 | 8 | 12 |

**Terapie de substituție în dializă (adulți).** Se administrează doza normală după ședința de hemodializă. În dializa peritoneală ambulatorie continuă, se ia în considerare un debit ionic extern (EID) < 10 ml/min.

**Reacții adverse.** Greață, în special dacă perfuzia este rapidă. Diaree, reacție cutanată, febră și suprainfecție (bacteriană și fungică). Poate apărea o reacție de sensibilitate încrucișată la penicilină. Convulsiile și alte manifestări de neurotoxicitate apar mai frecvent la pacienții cu leziuni ale SNC, antecedente de convulsii, insuficiență renală și când se administrează doze excesive. Pot apărea valori crescute ale transaminazelor, eozinofilie, test Coombs pozitiv, trombocitopenie și scădere a timpului de protrombină.

**Interacțiuni.** Efect sinergic cu aminoglicozidele împotriva *P. aeruginosa.* Utilizarea concomitentă de ganciclovir poate duce la convulsii generalizate.

**Sarcina și alăptare.** Risc C. Nu sunt disponibile informații privind alăptarea.

**Note:** Din cauza potențialului său de epileptoză, nu trebuie utilizat pentru tratarea meningitei.

## INDINAVIR (IDV)

**Clasă:** inhibitor de protează antiretroviral.

**Prezentare.** Capsule conținând 400 mg.

**Spectru.** Activ împotriva HIV.

**Utilizare principală:** infecția cu HIV.

**Doze uzuale.** Nou-născuți: doză necunoscută. Copii (doza este testată în studii clinice): 500 mg/m²/doză, la fiecare 8 ore. Adolescenți și adulți: 800 mg, la fiecare 8 ore, oral. Dacă se utilizează cu ritonavir: indinavir 400 mg de două ori pe zi cu ritonavir 400 mg de două ori pe zi sau indinavir 800 mg de două ori pe zi cu ritonavir 100 sau 200 mg de două ori pe zi.

**Stabilitate.** Păstrați capsulele la temperatura camerei, în ambalajul original, cu un dezumidificator, deoarece sunt sensibile la umiditate.

**Mod de administrare.** De preferință pe stomacul gol, pentru o mai bună absorbție a IDV; deoarece acest lucru îi scade tolerabilitatea, se poate recomanda administrarea cu o masă ușoară, cu conținut scăzut de grăsimi (de exemplu, fără brânză și cu lapte complet degresat); trebuie utilizat cu 1 oră înainte de DDI sau la 2 ore după.

**Ajustare pentru funcția renală.** Probabil inutilă.

**Ajustarea la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată:** Reduceți doza cu 25%.

**Terapie de substituție în timpul dializei.** Nu sunt disponibile informații.

**Reacții adverse.** Intoleranța gastrointestinală este frecventă, cele mai frecvente fiind greața, ocazional vărsăturile și un gust metalic; pot apărea și simptome dispeptice similare refluxului gastroesofagian. Bilirubina intravenoasă (VDI) este frecvent asociată cu efecte adverse metabolice, cum ar fi hiperglicemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, exacerbarea diabetului, redistribuirea și acumularea de grăsime corporală; hiperbilirubinemia poate apărea indirect (similar sindromului Gilbert), în general fără semnificație clinică. Este frecvent ca oamenii să spună că uneori urina lor iese puțin murdară, cu un fel de praf; acesta poate fi un semn de avertizare al posibilității de calculi urinari (nefrolitiaza poate apărea în până la 30% din cazuri), motiv pentru care se recomandă o hidratare adecvată (minim 2 l/zi la adulți), reducând astfel șansa de litiază urinară.

Până la 6% dintre cazuri, calculii, atunci când sunt izolați, sunt radiotransparenți; pe termen lung, poate apărea o nefropatie datorată depunerii de cristale, caracterizată printr-o creștere a creatininei mai mare de 20%, scăderea capacității de concentrare a urinei și leucociturie.

**Interacțiuni.** DDI scade absorbția IDV; dacă persoana utilizează DDI, trebuie să existe o pauză de 1 oră înainte de DDI sau 2 ore după; IDV este un inhibitor al CYP-450 (mai puțin intens decât RTV). Nu se recomandă utilizarea alcaloizilor din ergot, antiaritmicelor, cisapridei, terfenadinei și astemizolului, triazolamului, midazolamului și altor benzodiazepine din cauza riscului de toxicitate; rifampicina nu este recomandată deoarece scade nivelurile serice de IDV, ceea ce, la rândul său, crește nivelurile de rifampicină; sildenafilul se utilizează cu precauție, deoarece poate crește nivelurile serice ale acestuia; dacă persoana utilizează EFZ sau rifabutină, se crește doza de IDV cu 25% (se înjumătățește doza de rifabutină); Ketoconazolul și itraconazolul cresc concentrațiile serice de IDV (se ia în considerare scăderea dozei de IDV la 600 mg la fiecare 8 ore). Metabolismul atorvastatinei, lovastatinei și simvastatinei este inhibat, crescând riscul de reacții adverse.

**Sarcina și alăptare.** Categoria C în sarcină. Nu există informații privind utilizarea în timpul alăptării.

## INTERFERON ALFA-2A

**Clasă:** antiviral; imunomodulator; antineoplazic.

**Prezentări.** Flacon conținând 3, 4, 5 sau 9 milioane de unități internaționale (UI).

**Spectru.** Virusurile hepatitei B și C, papilomavirusul.

**Utilizări principale:** Hepatită cronică activă B și C; hemangiomatoză; leucemie mieloidă cronică și *leucemie cu celule păroase;* sarcom Kaposi asociat cu SIDA; tratament adjuvant în melanoame.

**Doze uzuale.** Subcutanat: *Hemangiomatoză:* 1 până la 3 milioane U/m² / zi, o dată pe zi. *Hepatită cronică B:* 5 până la 10 milioane U/m² · de trei ori pe săptămână. *Hepatită cronică C:* 3 milioane U/m² · de trei ori pe săptămână. Leucemie mieloidă cronică, cromozom Philadelphia pozitiv: IM, SC: 2,5 până la 5 milioane U/m² / zi. **Adulți:** *Leucemie cu celule păroase* : IM, SC: Inducție cu 3 milioane U/m² / zi timp de 16 până la 24 de săptămâni; întreținere cu 3 milioane U, de trei ori pe săptămână. *Leucemie mieloidă cronică:* 9 milioane U/zi. *Hepatită C:* 6 milioane U/zi, de trei ori pe săptămână, timp de 3 luni; apoi 3 milioane U/zi, de trei ori pe săptămână, timp de 9 luni. *Sarcom Kaposi:* inducție cu 36 de milioane U/zi timp de 10 până la 12 săptămâni; întreținere cu 36 de milioane U, de 3 ori pe săptămână. *Melanom:* 12 milioane U/m² · de 3 ori/săptămână, timp de 3 luni.

**Ajustarea dozelor în funcție de funcția renală.** Datele nu sunt disponibile.

**Terapie de substituție în dializă.** Datele nu sunt disponibile.

**Reacții adverse.** Pot apărea mai frecvent oboseală, febră, mialgie, cefalee, frisoane, greață, anorexie, diaree și artralgie. De asemenea, pot apărea nervozitate, insomnie, somnolență și depresie. Pot apărea și alopecie, leucopenie, trombocitopenie și granulocitopenie. **Interacțiuni.** Aciclovirul are o acțiune sinergică posibilă; clearance-ul teofilinei este redus; vinblastina poate crește toxicitatea interferonului; zidovudina poate crește supresia măduvei osoase; ribavirina are o acțiune sinergică împotriva hepatitei C.

**Sarcină și alăptare.** Risc C. Nu sunt disponibile informații privind utilizarea în timpul alăptării.

## INTERFERON ALFA-2B

**Clasă:** antiviral; imunomodulator; antineoplazic.

**Prezentări.** Flacon conținând 1, 3, 5 sau 10 milioane de unități internaționale (UI).

**Spectru.** Activ împotriva virusurilor hepatitei B și C, herpesului zoster, citomegalovirusului, herpesului simplex și papilomavirusului.

**Utilizări principale:** În tratamentul hepatitei cronice active cauzate de virusurile B și C. Pacienți imunocompromiși cu herpes zoster. Condilom acuminat. Sarcom Kaposi asociat cu HIV.

**Doze uzuale.** Hepatita B: 3 până la 10 milioane U/m² · de 3 ori/săptămână. Hepatita C: 3 până la 5 milioane U/m² · de 3 ori/săptămână. Hemangioame: 3 milioane U/m² / zi.

**Adulți:** *Hepatită cronică B:* 5 milioane U, o dată pe zi sau 10 milioane U, de 3 ori/săptămână, timp de 4 luni (i.m. < s.c.). *Hepatită cronică C:* 3 milioane U, de 3 ori/săptămână, timp de 6 luni. *Leucemie* cu celule păroase : 2 milioane U/ $^{m^2}$, s.c. sau i.m., de 3 ori/săptămână (o dată la două zile). *Condilom acuminat:* 1 milion U per leziune, intralezional, de 3 ori/săptămână, timp de 3 săptămâni; maximum 5 milioane U/ședință. *Sarcom Kaposi:* 30 milioane U/m² · de 3 ori/săptămână, i.m. sau s.c., sau 50 milioane U, de 5 ori/săptămână, o dată la două săptămâni (i.v.). *Melanom:* inducție, 20 milioane U/m² $^{/}$ zi, de 5 ori/săptămână, timp de 4 săptămâni; întreținere: 10 milioane U/m² / $^{zi}$, de 3 ori/săptămână, timp de 48 de săptămâni.

**Ajustarea dozelor în funcție de funcția renală.** Datele nu sunt disponibile.

**Terapie de substituție în dializă.** Datele nu sunt disponibile.

**Reacții adverse.** Pot apărea mai frecvent oboseală, febră, mialgie, cefalee, frisoane, greață, anorexie, diaree și artralgie. De asemenea, pot apărea nervozitate, insomnie, somnolență și depresie. De asemenea, pot apărea alopecie, leucopenie trombocitopenică și granulocitopenie.

**Interacțiuni.** Aciclovirul are acțiune sinergică posibilă; clearance-ul teofilinei este redus; vinblastina poate crește toxicitatea interferonului; zidovudina poate crește supresia măduvei osoase; ribavirina are acțiune sinergică împotriva hepatitei C.

**Sarcină și alăptare.** Risc C. Nu sunt disponibile informații privind utilizarea în timpul alăptării.

**Observații.** Concentrația de interferon-alfa este exprimată în unități internaționale (UI): 2 x $10^{8\ U}$ corespunde la 1 mg de proteină interferon-alfa-2b recombinantă. Leucopenia este maximă în a doua săptămână de tratament. Deși 80% dintre pacienții cu hepatită C răspund la tratament, viremia devenind negativă, jumătate dintre aceștia prezintă recurența viremiei în lunile următoare tratamentului inițial.

## Interferon alfa-2A pegilat

**Clasă:** antivirală.

**Prezentare:** Flacon a 1 ml conținând 180 mg.

**Spectru.** Virusul hepatitei C.

**Utilizare principală:** Hepatita cronică C.

**Doze uzuale (adulți):** 180 pg, o dată pe săptămână, timp de 48 de săptămâni. Dacă apar reacții adverse moderate sau severe, doza poate fi redusă la 135, 90 sau 45 pg, putând fi încercate ulterior doze mai mari.

**Ajustări ale funcției renale și ale terapiei de substituție în timpul dializei.** Informațiile nu sunt disponibile.

**Reacții adverse.** Vezi Interferon alfa-2a.

**Interacțiuni.** Vezi Interferon alfa-2a.

**Sarcină și alăptare.** Risc C. Nu sunt disponibile informații privind utilizarea în timpul alăptării.

## Interferon alfa-2B pegilat

**Clasă:** antivirală.

**Prezentări.** Flacon conținând 80, 100 sau 120 pg.

**Spectru.** Virusul hepatitei C.

**Utilizare principală:** Hepatita cronică C.

**Doze uzuale (adulți).** 0,5 până la 1,5 mg/kg, 1 x/săptămână.

**Ajustarea funcției renale și înlocuirea dozelor în dializă.** Informațiile nu sunt disponibile.

**Reacții adverse.** Vezi Interferon alfa-2b.

**Interacțiuni.** Vezi Interferon alfa-2b.

**Sarcină și alăptare.** Risc C. Nu sunt disponibile informații privind utilizarea în timpul alăptării.

## IZONIAZIDĂ (HIDRAZIDĂ)

**Clasă:** tuberculostatică.

**Prezentări.** Nu se vinde comercial, este distribuit doar de către Unitățile Sanitare ale Departamentului de Sănătate. Izoniazidă - comprimate de 100 și 200 mg; izorifampicină (asociată cu rifampicină) - comprimate cu 150 mg rifampicină + 100 mg izoniazidă sau 300 mg rifampicină + 200 mg izoniazidă.

**Spectru bactericid.** Activ împotriva majorității tulpinilor de *Mycobacterium tuberculosis*. Bacteriostatic pentru bacili latenți și bactericid pentru bacilii înmulțitori. *Mycobacterium kansasii este* sensibil la concentrații mai mari de medicament. Aproape toate tulpinile de *Mycobacterium avium și Mycobacterium marinum* sunt rezistente.

**UTILIZĂRI principale.** Tratamentul și profilaxia tuberculozei. Este unul dintre medicamentele din schema de primă linie, alături de rifampicină (R) și pirazinamidă (Z), în schema RHZ.

**Doze uzuale:** 10 până la 20 mg/kg/zi (maxim 300 mg/zi). Nu se recomandă depășirea a 10 mg/kg/zi. *Chimioprofilaxia tuberculozei:* 10 mg/kg/zi. Adulți: 5 până la 15 mg/kg, într-o singură doză zilnică. Doza maximă pentru adulți: 400 mg/zi. *Chimioprofilaxia:* 5 până la 10 mg/kg/zi, doză zilnică unică; maxim 400 mg/zi, timp de 6 luni.

**Mod de administrare:** Se administrează cu cel puțin o oră înainte sau la 2 ore după mese.

**Ajustarea funcției renale (adulți)**

DCE (mL/min) > 50 10-50 < 10

Doză (%) 100 100 50

**Terapie de substituție în dializă (adulți).** Doză de 100 mg după hemodializă. În dializa peritoneală ambulatorie continuă, se utilizează 75 până la 100% din doză.

**Reacții adverse.** Apar în 5,4% din cazuri. Hepatotoxicitate, febră, icter, vasculită (asociată cu anticorpi antinucleari care pot apărea în timpul tratamentului), artrită (durere

lombară, afectarea articulațiilor interfalangiene proximale bilaterale), artralgie, sindrom umăr-mână, erupții cutanate, agranulocitoză, eozinofilie, trombocitopenie, anemie, methemoglobinemie, xerostomie, durere epigastrică, retenție urinară, pelagra (deficit de vitamina B6), neurită optică și periferică, amețeli, tinitus, ataxie, parestezii, stupoare, encefalopatie și reacții psihotice. Poate precipita convulsii, în special la pacienții cu tulburări epileptice.

**Interacțiuni.** Alcoolul și rifampicina cresc hepatotoxicitatea; concentrația serică a fenitoinei este crescută; disulfiramul poate precipita un episod psihotic; acetaminofenul provoacă toxicitate severă. Antiacidele care conțin aluminiu scad absorbția medicamentului.

**Sarcină și alăptare.** Sigur în timpul sarcinii. Categoria de risc C. Probabil sigur în timpul alăptării.

**Note:** Vitamina B6 trebuie administrată concomitent, în doză de 40 până la 120 mg pe zi, în cazuri de alcoolism, malnutriție, HIV pozitiv, stare generală precară și neuropatie preexistentă. Există o incidență crescută a hepatitei odată cu vârsta (> 45 de ani), cu utilizarea concomitentă de rifampicină și cu consumul de alcool.

## Itraconazol

**Clasa:** antifungic triazolic.

**Prezentare:** Capsule conținând 100 mg.

**Spectru.** *Blastomyces dermatitidis, Cryptococcus neoformans, Histoplasmacapsulatum, Aspergillus, Candida* sp (aproximativ 30% din tulpinile de *C. tropicalis* sunt rezistente), *Tinea versicolor, Sporothrix schenckii, Paracoccidioides brasiliensis, Coccidioides immitis, Fonsecaea, Fonsecaea peniciicilia compact şi agenţi* ai feohifomicozei *(Cladosporium, Exophiala, Exserohilum, Bipolaris, Alternaria, Curvularia, Wangie/la). Leishmania mexicana, L. tropica și L. major* sunt de asemenea sensibile.

**UTILIZĂRI principale.** Micoze superficiale, inclusiv dermatofitoze, onicomicoză, candidoză orală, vaginală și mucocutanată și *tinea versicolor.* Este util în tratamentul sporotricozei, paracoccidioidomicozei, cromomicozei, coccidioidomicozei, histoplasmozei și blastomicozei. Bună activitate împotriva aspergilozei. Eficient împotriva formei cutanate de leishmanioză.

**Doze uzuale:** 3 până la 10 mg/kg/zi, la fiecare 24 de ore sau la fiecare 12 ore. Adulți: 100 până la 200 mg oral la fiecare 12 ore. Există cazuri specifice, cum ar fi aspergiloza: 600 mg zilnic timp de 4 zile, apoi 400 mg zilnic timp de 1 an; *coccidioidomicoză:* 400 mg zilnic timp de 9 până la 12 luni; *criptococoză:* 200 mg la fiecare 12 ore timp de 2 până la 6 luni; *cromomicoză:* 100 până la 200 mg zilnic timp de 18 luni; *sporotricoză non-cutanată:* 300 mg zilnic timp de 6 luni; apoi 200 mg zilnic pentru întreținere. *Histoplasmoză pulmonară la pacienți imunocompetenți:* 200 mg zilnic timp de 9 luni (200 mg la fiecare 8 ore timp de 3 zile, urmată de 200 mg la fiecare 12 ore până la răspunsul clinic în cazurile severe); *Histoplasmoză pulmonară la pacienți imunocompromiși:* tratament cu amfotericină B și menținere cu itraconazol, 200 mg zilnic; *paracoccidioidomicoză:* 50 până la 100 mg zilnic timp de 6 luni.

**Mod de administrare.** Prezența alimentelor crește biodisponibilitatea, la fel ca și băuturile acide (băuturi răcoritoare tip cola, sucuri de citrice).

**Ajustarea în funcție de funcția renală:** Nu este necesară.

**Terapia de substituție în timpul dializei:** Nu este necesară.

**Reacții adverse.** Greață, vărsături, durere epigastrică, diaree, creștere tranzitorie a transaminazelor, parestezii, slăbiciune, amețeli, cefalee, scăderea libidoului, impotență, hipokaliemie și posibil sindrom de exces de mineralocorticoid (doză > 600 mg pe zi), erupție cutanată, prurit și edeme ale membrelor inferioare.

**Interacțiuni. Antiacidele,** blocantele $H_2$, omeprazolul, anticolinergicele și didanozina scad absorbția. Rifampicina, rifabutina, fenitoina, carbamazepina și izoniazida reduc concentrațiile serice de itraconazol. Acesta crește concentrațiile serice de anticoagulante orale, inhibitori ai proteazei HIV, medicamente hipocolesterolemiante, fenitoină, ciclosporină, barbiturice, agenți hipoglicemianti orali, digoxină, blocante ale canalelor de calciu, chinidină, dihidropiridine, triazolam, metilprednisolon, blocante H2 , terfenadină și astemizol (prelungirea intervalului QT și risc de *torsada vârfurilor)* și, eventual, cisapridă (același risc ca și astemizolul). Poate crește neurotoxicitatea vincristinei și poate reduce eficacitatea contraceptivelor orale. Asocierea cu inhibitori ai HMG-CoA reductazei poate duce la rabdomioliză și trebuie evitată.

**Sarcina și alăptare.** Nu există informații privind utilizarea medicamentului în timpul sarcinii la om. La șobolani, este embriotoxic și teratogen. A se utiliza numai dacă este esențial.

**Observații:** Nu se absoarbe bine prin sondă nazogastrică, din cauza necesității deschiderii capsulei. Grăsimile cresc absorbția.

## IVERMECTINĂ

**Clasă:** antiparazitar.

**Prezentare.** Comprimate de 6 mg.

**Spectru.** Activ împotriva *Onchocerca volvulus, Wuchereria bancrofti* și a altor viermi filari. Acționează împotriva formelor adulte și larvare ale diferitelor nematode, inclusiv *Strongyloides stercoralis, Toxocara* sp (larva migrans viscerală). Nu acționează împotriva trematodelor. De asemenea, activ împotriva *Sarcoptes scabiei și Pediculus humanus capitis.*

**UTILIZĂRI principale.** Tratament individual și în masă în zonele endemice. Eficacitate probabilă în afecțiuni cauzate de migrarea țesuturilor larvelor de nematode, cum ar fi larva migrans viscerală și hiperinfecția și diseminarea strongiloidozei. Pediculoză și scabie care nu răspund la tratamentul topic.

**Doze uzuale.** Strongiloidiază, filarioză, pediculoză și scabie: doză unică de 200 pg/kg. Oncocercoză: 150 pg/kg, doză unică. A se evita la copiii sub 5 ani sau cu greutatea mai mică de 15 kg.

**Ajustarea funcției renale.** Nu este necesară, deoarece excreția este fecală.

**Terapie de substituție în timpul dializei.** Nu este necesară, deoarece excreția este fecală.

**Reacții adverse.** La începutul tratamentului, pot apărea simptome care pot rezulta din distrugerea masivă a paraziților: febră, cefalee, amețeli, mâncărime, edem cutanat, limfadenopatie și hipotensiune arterială. Acestea sunt mai puțin frecvente decât în cazul

utilizării altor medicamente (dietilcarbazină).

**Interacțiuni.** Nu există raportări de interacțiuni semnificative.

**Sarcina și alăptarea.** Nu există informații privind utilizarea în timpul sarcinii. Producătorul recomandă evitarea utilizării în timpul alăptării.

## LAMIVUDINĂ (3TC)

**Clasă:** inhibitor antiretroviral al analogului nucleotidic al transcriptazei inverse.

**Prezentări.** Comprimate a 150 mg, soluție 10 mg/ml.

**Spectru.** Activ împotriva HIV tipurile 1 și 2 și a virusului hepatitei B.

**Utilizări principale.** Se utilizează în tratamentul infecției cu HIV și, în combinație cu interferon, în tratamentul hepatitei B cronice active sau pentru persoanele HBe-pozitive care sunt candidate pentru transplant hepatic. De asemenea, se utilizează în profilaxia post-expunere împotriva HIV.

**Doze uzuale.** Perioada neonatală: 2 mg/kg la fiecare 12 ore; doză pediatrică: 4 mg/kg la fiecare 12 ore. Adulți: 150 mg de două ori pe zi sau 300 mg o dată pe zi; în combinație cu ZDV în același comprimat, 1 capsulă de două ori pe zi; pentru persoanele cu greutatea mai mică de 50 kg, 2 mg/kg de două ori pe zi; pentru hepatita B, doza este de 150 mg o dată pe zi.

**Ajustarea funcției renale (adulți).** ECG < 50 ml/min, doza trebuie redusă cu 50%; ECG < 10 ml/min, 25 până la 50 mg, o dată pe zi.

**Terapie de substituție în timpul dializei (adulți).** Doză normală după hemodializă.

**Reacții adverse.** Toxicitate minimă; greață, dureri abdominale, diaree, *erupții cutanate* ; rar pancreatită, creșterea enzimelor hepatice și leucopenie.

**Interacțiuni.** Sulfa-TMP crește concentrațiile serice de lamivudină. Fără o semnificație clară.

**Sarcină și alăptare.** Categoria C; date nu sunt disponibile pentru alăptare.

**Observații.** Poate fi o opțiune pentru inițierea tratamentului sau poate fi încercată în cazurile de eșec terapeutic; ar trebui utilizată, de preferință, în regimuri complet supresive pentru a evita apariția rezistenței de grad înalt (o singură mutație în HIV conferă rezistență de grad înalt la 3TC) și poate induce rezistență încrucișată cu DDI și DDC; poate selecta tulpini mai sensibile la ZDV și adefovir.

## Levamisol și Tetramisol

**Clasă:** antihelmintice.

**Prezentări.** Comprimate care conțin 80 sau 150 mg.

**Spectru.** *Ascaris lumbricoides, Ancylostoma* sp, *Strongyloides stercoralis* și microfilarii. Efect redus asupra *Trichuris trichiura* și *Enterobius vermicularis.*

**UTILIZARE principală.** Ascarioză

**Doze uzuale.** Ascarioză, doză orală unică de 80 mg (copii) sau 150 mg (adolescenți și adulți).

**Ajustarea funcției renale.** Nu este necesară.

**Terapia de substituție în timpul dializei:** Nu este necesară.

**Reacții adverse:** Greață, vărsături, disconfort abdominal, oboseală, cefalee, amețeli, insomnie și confuzie. De asemenea, pot apărea agranulocitoză reversibilă, erupție cutanată și febră.

**Interacțiuni.** Nu sunt disponibile în literatura consultată.

**Sarcină și alăptare.** Nu este disponibil în literatura consultată.

## LEVOFLOXACINĂ

**Clasă:** Chinolone fluorurate.

**Prezentări.** Comprimate filmate de 250 sau 500 mg; flacon cu 500 mg; pungi cu 50 ml de soluție diluată în glucoză 5% cu 250 mg; pungi cu 100 ml de soluție diluată în glucoză 5%; flacon gata de utilizare cu 5 mg/ml.

**Spectru. Prezintă** activitate *in vitro* împotriva unui spectru larg de bacterii aerobe și anaerobe Gram-pozitive și Gram-negative, inclusiv *Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Enterococcus avium, Clostridium perfringens, Enterobacter aerogenes, Bacteroides fragilis, Proteus vulgaris, Neisseria gonorrhoeae.* De asemenea, prezintă o bună activitate împotriva *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia sp., Moraxella catarrhalis, Streptococcus pneumoniae, Legionella pneumophila, S. pyogenes* și *E. coli.*

**Utilizări principale.** În pediatrie, se limitează la infecții severe care nu răspund la tratamentele obișnuite.

**Doze uzuale.** La animalele de laborator, chinolonele au provocat eroziuni ale plăcilor de creștere, dar acest efect nu a fost niciodată raportat la om. Prin urmare, chinolonele pot fi utilizate în pediatrie dacă nu există o alternativă adecvată și dacă beneficiile sunt incontestabile. Doza sugerată este de 10 mg/kg/zi la fiecare 24 de ore.

Adulți: oral sau intravenos, 500 mg, o dată pe zi.

**Mod de administrare.** Comprimatele pot fi administrate cu sau fără alimente. Trebuie evitată administrarea rapidă intravenoasă sau în bolus. Perfuzia trebuie efectuată lent, pe o perioadă de minimum 60 de minute. Nu se administrează intramuscular, intraperitoneal sau subcutanat.

**Ajustarea funcției renale (adulți)**

| Clearance (ml/min) | Doza inițială | Doza de întreținere |
|---|---|---|
| | 500 mg | 2 50 mg, a la fiecare 48 de ore |
| | 500 mg | 2 50 mg, a la fiecare 48 de |
| 20/49 10-19 Hemodializă | 500 mg | 250 mg, a la fiecare 48 de |
| CAPD | 500 mg | 2 50 mg, a la fiecare 48 de |

CAPD: Dializă peritoneală ambulatorie continuă.

**Mod de administrare în dializă (adulți).** Pentru pacienții aflați în dializă sau dializă peritoneală ambulatorie continuă, se administrează 250 mg la fiecare 48 de ore (prima doză se administrează cu 500 mg). **Reacții adverse.** În general, este bine tolerat. Cele mai frecvente reacții adverse includ diaree, greață, vărsături, dureri abdominale, prurit, erupții cutanate și vaginită. Ca și alte chinolone, poate provoca efecte neurologice adverse, cum ar fi vertij și amețeli. Pacientul trebuie sfătuit să nu conducă vehicule, să nu folosească utilaje sau să nu desfășoare alte activități care necesită coordonare și vigilență mentală până când nu se cunoaște reacția individuală a pacientului la medicament. De asemenea, pot apărea dureri de cap, artralgie, *erupții cutanate,* trombocitopenie, leucopenie și creșterea enzimelor hepatice.

**Interacțiuni.** Administrarea orală concomitentă cu antiacide care conțin calciu, magneziu sau aluminiu, precum și sucralfat, cationi metalici – cum ar fi fierul, și preparate multivitaminice care conțin zinc – poate interfera cu absorbția gastrointestinală a levofloxacinei, rezultând niveluri mai scăzute în urină și sânge. Aceste medicamente trebuie administrate la cel puțin 2 ore după administrarea levofloxacinei. Utilizarea concomitentă cu teofilină poate crește nivelurile serice de teofilină. Prin urmare, nivelurile serice de teofilină trebuie monitorizate cu atenție și trebuie efectuate ajustări ale dozei.

**Sarcina și alăptare.** Risc C. Evitați utilizarea la femeile gravide, cu excepția cazului în care beneficiile justifică riscul potențial pentru făt.

**Notă:** Injecția cu levofloxacină trebuie administrată prin perfuzie intravenoasă, intramuscular, intraperitoneal sau subcutanat.



## .IMECICLINĂ

**Clasa:** tetracicline.

**Spectru.** Spectru larg de acțiune, similar cu cel al doxiciclinei (vezi).

**Utilizări principale:** Tratamentul acneei vulgare și al rozaceei.

**Indicații uzuale.** Adolescenți și adulți, tratamentul acneei și rozaceei: 300 mg, o dată pe zi sau 150 mg, de două ori pe zi, timp de 10 până la 15 zile. Apoi, 150 mg zilnic, în medie, timp de 22 de săptămâni. Alte indicații: 300 mg oral, de două ori pe zi.

**Stabilitate.** Tetraciclinele formează produse toxice după expirare sau dacă sunt expuse la lumină, căldură sau umiditate. A se păstra la temperatura camerei (15 până la 30°C).

**Instrucțiuni de administrare.** Evitați administrarea concomitentă (în decurs de 2 ore) cu săruri de fier sau antiacide. Alimentele și laptele nu interferează cu absorbția limeciclinei.

**Ajustarea funcției renale și a dozelor de înlocuire în dializă.** Informațiile nu sunt disponibile. **Ajustarea funcției hepatice reduse.** Informațiile nu sunt disponibile.

**Reacții adverse.** Pot apărea greață, vărsături, ulcere și pancreatită. Provoacă decolorarea smaltului dentar, care devine gri sau maro, și întârzierea dezvoltării osoase la fetuși și copii sub opt ani. *Poate apărea suprainfecție cu Candida sp.,* precum și diaree din cauza modificării microbiotei intestinale. Pot apărea leucocitoză, prezența limfocitelor

atipice, granulații toxice și purpură trombocitopenică. Pot apărea anemie hemolitică, neutropenie, trombocitopenie, eozinofilie și alte anomalii hematologice. Hipersensibilitatea este rară. Poate provoca fotosensibilitate, cu arsuri excesive în cazul expunerii la soare. Pot apărea onicoliză și pigmentarea unghiilor.

**Interacțiuni.** Utilizarea concomitentă cu retinoizi orali poate provoca hipertensiune intracraniană. Preparatele cu fier și antiacidele reduc absorbția.

**Sarcină și alăptare.** Contraindicat în ambele situații.

**Notă:** Deși are aceleași utilizări potențiale ca doxiciclina și minociclina, utilizarea sa este limitată la tratamentul acneei și rozaceei.

## LINCOMICINĂ

**Clasa:** lincosamine.

**Prezentări.** Fiole conținând 300, 600 sau 1000 mg.

**Spectru bacteric.** Gram-pozitiv, în principal *Staphylococcus sp.* și *Streptococcus sp.* Activitate bună împotriva anaerobilor. Nu este activ împotriva *Enterococcus faecalis,* drojdiilor și bacteriilor gram-negative.

**Utilizări principale.** Există puține motive valide, dacă există, pentru utilizarea lincomicinei, deoarece clindamicina este mai activă și are mai puține efecte adverse. Indicațiile sunt similare cu cele ale clindamicinei, cu excepția utilizării sale în pneumocistoză și infecții cu protozoare.

**Doze uzuale:** 10 mg/kg zilnic, intramuscular și, în infecții severe, 10 până la 30 mg/kg zilnic, împărțite la fiecare 8 sau 12 ore, intravenos. Dacă se administrează oral, se utilizează 30 până la 60 mg/kg zilnic, împărțite la fiecare 6 sau 8 ore. Adulți: 600 mg zilnic, intramuscular; 600 mg intravenos, la fiecare 8 sau 12 ore și 500 mg oral, la fiecare 6 sau 8 ore.

**Stabilitate:** Soluția diluată este stabilă timp de 24 de ore la temperatura camerei.

**Incompatibilități.** Vitamina B6

**Mod de administrare:** Perfuzie orală, intramusculară sau intravenoasă. Absorbția este redusă dacă se administrează cu alimente. Trebuie administrat cu apă pe stomacul gol. Soluția perfuzabilă intravenoasă poate fi obținută prin diluare în soluție salină fiziologică, soluție de glucoză, soluție salină de glucoză sau soluție Ringer lactat, iar concentrația finală trebuie să fie între 6 și 10 mg/ml. A se perfuza timp de 60 de minute.

**Ajustarea funcției renale**

| DCE (mL/min) | > 50 | 10-50 | < 10 |
|---|---|---|---|
| Interval (h) | 6 | 6/12 | 24.12 |

**Terapie de substituție în timpul dializei.** Nu sunt necesare ajustări.

**Reacții adverse:** colită pseudomembranoasă, erupție cutanată, reacție anafilactoidă, neutropenie și posibil hepatotoxicitate și bloc neuromuscular.

**Interacțiuni.** Probabilă creștere a incidenței paraliziei respiratorii și apneei în cazul

asocierii cu agenți blocanți neuromusculari. Dacă este utilizat împreună cu teofilină, există o creștere a nivelurilor serice ale acesteia din urmă. Utilizarea caolinului scade absorbția lincomicinei.

**Sarcina și alăptare.** Categoria de risc B în timpul sarcinii. Nu sunt disponibile informații privind alăptarea.

## LINEZOLIDĂ

**Clasa:** oxazolidinone.

**Prezentări.** Pliculețe conținând 300 ml soluție perfuzabilă (2 mg/ml); comprimate filmate conținând 600 mg.

**Spectru.** Coci Gram-pozitivi în general, inclusiv enterococi rezistenți la glicopeptide, stafilococi cu sensibilitate redusă la vancomicină și stafilococi rezistenți la oxacilină. Pneumococi și alți streptococi rezistenți la penicilină. *Corynebacterium jeikeium, Pasteurella multocida* și *P. canis, Clostridium perfringens, Peptostreptococcus, Bacteroides fragilis, Prevotella* sp și *Chlamydia pneumoniae* sunt, de asemenea, sensibili. De asemenea, are activitate împotriva micobacteriilor.

**UTILIZĂRI principale.** Infecții cauzate de coci gram-pozitivi, în special în cazurile de rezistență la tratamentele convenționale.

**Doze uzuale.** Nou-născuți sub șapte zile: 10 mg/kg/doză, la fiecare 12 ore; nou-născuți peste șapte zile și copii: 10 mg/kg/doză, la fiecare 8 ore; copii, infecții ușoare ale pielii și țesuturilor moi: 10 mg/kg la fiecare 12 ore; maxim 600 mg/doză. Nu utilizați mai mult de 28 de zile (risc de toxicitate).

**Stabilitate.** A se păstra punga ferită de lumină în interiorul ambalajului și cutiei de hârtie laminată până în momentul utilizării. În aceste condiții, soluția este stabilă timp de 24 de luni. A se utiliza imediat după deschiderea pungii.

**Incompatibilități.** Nu trebuie introduși aditivi în soluția pentru administrare intravenoasă. Dacă linezolid este utilizat împreună cu alte medicamente, fiecare trebuie administrat separat. În mod similar, dacă este necesar să se utilizeze același cateter intravenos pentru perfuzia secvențială a mai multor medicamente, cateterul trebuie clătit înainte și după administrarea linezolidului cu un volum mic de soluție compatibilă (glucoză 5%, clorură de sodiu 0,9%, lactat Ringer). Soluția

Pentru administrare perfuzabilă, este **incompatibil** cu amfotericină B, clorpromazină, diazepam, pentamidină, lactobionat de eritromicină, fenitoină, sulfametoxazol-trimetoprim și ceftriaxonă.

**Mod de administrare:** Îndepărtați ambalajul din folie imediat înainte de administrare. Nu utilizați pungile în conexiuni pentru administrarea simultană a altor medicamente. Orice soluție neutilizată trebuie aruncată.

**Ajustarea funcției renale:** Nu este necesară.

**Terapie de substituție în timpul dializei.** Administrați o doză după fiecare ședință.

**Reacții adverse.** Aproximativ 22% dintre pacienți prezintă reacții adverse, majoritatea fiind ușoare și nu necesită întreruperea tratamentului. Cele mai frecvente sunt dureri de cap, diaree, greață, vărsături, gust metalic, teste funcționale hepatice anormale și

candidoză vaginală. Pot apărea anemia, eozinofilia, trombocitopenia și neutropenia, precum și amețeli, insomnie, parestezii, vedere încețoșată, tinitus, hipo- sau hipertensiune arterială, prurit, urticarie, transpirații, erupții cutanate, dureri abdominale, xerostomie, dispepsie, gastrită, glosită și stomatită. Utilizarea prelungită poate provoca neuropatie periferică și supresia măduvei spinării.

**Interacțiuni.** Linezolid este un inhibitor slab, neselectiv și reversibil al monoaminooxidazei (IMAO). Prin urmare, poate apărea hipertensiune arterială, în general ușoară și reversibilă, atunci când medicamentul este administrat în combinație cu medicamente simpatomimetice sau adrenergice, cum ar fi fenilpropanolamina, pseudoefedrina, dopamina, adrenalina, noradrenalina și altele. Evitați ingerarea unor cantități mari de alimente care conțin tiramină (de exemplu, brânzeturi maturate, extract de drojdie, băuturi alcoolice nedistilate și produse din soia fermentate, cum ar fi sosul de soia).

**Sarcină și alăptare.** Toxicitatea apare la embrionii de șobolan și șoarece. Evitați utilizarea în timpul sarcinii. Linezolid se excretă în laptele șobolanilor care alăptează în concentrații similare cu concentrațiile plasmatice și utilizarea sa trebuie evitată în timpul alăptării.

**Observații.** Nu este necesară ajustarea dozei în cazurile de insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Farmacocinetica la pacienții cu insuficiență hepatică severă nu a fost evaluată, dar, deoarece linezolid este metabolizat printr-un proces non-enzimatic, nu este de așteptat o afectare semnificativă a clearance-ului său. Se realizează concentrații urinare adecvate și concentrații bune în lichidul cefalorahidian.

## Lopinavir/ritonavir (LPV/RTV)

**Clasă:** inhibitor de protează antiretroviral.

**Prezentări.** Capsule conținând 133,3/33,3 mg; soluție orală 80/20 mg/ml.

**Doze uzuale.** Copii sub șase luni: date nu sunt disponibile; 6 luni până la 12 ani: 230 mg lopinavir/$m^2$ $^{\text{la fiecare}}$ 12 ore. Alternativ, doza poate fi calculată în funcție de greutate - Copii care nu primesc amprenavir sau efavirenz

sau nevirapină: 7 până la < 15 kg, lopinavir 12 mg/kg, de două ori pe zi; 15 până la 40 kg: lopinavir, 10 mg/kg, de două ori pe zi; peste 40 kg: doze pentru adulți. Copii care primesc amprenavir, efavirenz sau nevirapină: 7 până la < 15 kg: lopinavir, 13 mg/kg/doză, de două ori pe zi; 15 până la 40 kg: lopinavir, 11 mg/kg, de două ori pe zi; peste 40 kg: lopinavir, 533 mg (4 capsule sau 6,5 ml) la fiecare 12 ore. Adolescenți și adulți care nu primesc amprenavir, efavirenz sau nevirapină: 400 mg LPV/doză, la fiecare 12 ore. Pacienți care primesc amprenavir, efavirenz sau nevirapină: 533 mg LPV/doză (4 capsule sau 6,5 ml de soluție).

**Stabilitate.** A se păstra între 2 și 8°C. La temperatura camerei, este stabil timp de 2 luni.

**Mod de administrare:** Se administrează cu alimente grase (crește semnificativ absorbția).

**Ajustarea funcției renale și înlocuirea dozelor în dializă.** Datele nu sunt disponibile.

**Ajustarea pentru disfuncția hepatică.** Nivelurile serice cresc, dar nu există date privind ajustarea.

**Reacții adverse.** Dureri de cap, insomnie, erupții cutanate, hiperglicemie, hipertrigliceridemie, hipercolesterolemie, hiperuricemie, exacerbarea diabetului zaharat, hiponatremie, hipofosfatemie, acumularea și redistribuirea grăsimii corporale. Greață, vărsături, diaree, dureri abdominale, scaune anormale, valori crescute ale amilazei. Pot apărea, de asemenea, trombocitopenie, neutropenie, valori crescute ale enzimelor hepatice și bilirubinei. **Interacțiuni.** LPV/RTV inhibă metabolizarea următoarelor medicamente, care pot provoca reacții adverse grave (administrarea concomitentă este contraindicată): astemizol, terfenadină, cisapridă, derivați de ergot, pimozidă, midazolam, triazolam. Pot apărea efecte toxice crescute ale amiodaronei, lidocainei, chininei, warfarinei, ciclosporinei, tacrolimusului, rapamicinei. Crește nivelurile serice de claritromicină (reduceți doza de claritromicină dacă există o funcție renală redusă), itraconazol (trebuie evitat tratamentul cu doze mari de itraconazol), rifabutină și metaboliții săi (reduceți doza de rifabutină cu 75%), lovastatină și simvastatină (utilizarea concomitentă nu este recomandată), atorvastatină (utilizați cea mai mică doză posibilă; luați în considerare trecerea la pravastatină), nifedipină, felodipină și sildenafil. LPV/RTV crește nivelurile serice de amprenavir, indinavir, nelfinavir și saquinavir, permițând utilizarea unor doze mai mici. Amprenavirul, nelfinavirul, efavirenzul și nevirapina scad nivelurile de lopinavir, necesitând doze mai mari de LPV. Ritonavirul poate crește nivelurile de LPV. Nivelurile serice de metadonă pot scădea, la fel și cele de abacavir. Eficacitatea contraceptivelor orale este redusă. Rifampicina reduce nivelurile de LPV/RTV și nu trebuie utilizată concomitent. Fenobarbitalul, fenitoina, carbamazepina și dexametazona pot reduce nivelurile de lopinavir. Soluția orală conține alcool și poate provoca o reacție asemănătoare disulfiramului la pacienții care utilizează metronidazol. Didanozina scade absorbția și trebuie administrată cu cel puțin 1 oră înainte sau 2 ore după LPV/RTV.

**Sarcina și alăptare.** Categoria C în timpul sarcinii. Nu alăptați.

## MEBENDAZOL

**Clasă:** antiparazitar.

**Prezentări.** Comprimate cu 100 sau 500 mg; suspensie orală cu 30 ml.

**Spectru.** *Ascaris lumbricoides, Necator americanus, Ancylostoma duodenale, Trichuris trichiura, Enterobius vermicularis* și alți helminți. De asemenea, demonstrează activitate la doze mari împotriva *Echinococcus granulosus* (hidatidoză) și *Echinococcus multilocularis.*

**UTILIZĂRI principale.** Ascarioză, anchilostomiază, oxiuriză, trichecurie, boală hidatică, *larvă* migratoare viscerală, trichineloză, capilarioză.

**Doze uzuale.** *Ascarioză:* 100 mg oral la fiecare 12 ore timp de 3 zile; *trichuriază:* 100 mg oral la fiecare 12 ore timp de 3 zile; *larvă migratoare viscerală:* 100 până la 200 mg oral la fiecare 12 ore timp de 5 zile; *anchilostoză:* 100 mg oral la fiecare 12 ore timp de 3 zile; *enterobioză:* 100 mg oral, doză unică. Se repetă peste 2 săptămâni.

**Ajustarea funcției renale:** Nu este necesară.

**Terapia de substituție în timpul dializei:** Nu este necesară.

**Reacții adverse:** Diaree, dureri abdominale, leucopenie, agranulocitoză și hipospermie.

**Interacțiuni.** Nu sunt disponibile în literatura consultată.

**Sarcina și alăptare.** Categoria de risc C în timpul sarcinii.

## MEFLOCHINĂ

**Clasă:** antimalaric.

**Prezentare.** Comprimate conținând 250 mg. Distribuit de guvern.

**Spectru.** *Plasmodium* sp.

**Utilizări principale:** Tratamentul malariei cauzate de *Plasmodium falciparum.*

**Doze uzuale.** Contraindicat la copiii cu greutatea sub 15 kg. *Profilaxie (nu se recomandă* în Brazilia) — *doze săptămânale în funcție de greutatea corporală:* 15 până la 19 kg: un sfert de comprimat, oral; 20 până la 30 kg, jumătate de comprimat; 31 până la 45 kg, trei sferturi de comprimat; peste 45 kg: 1 comprimat. Acestea trebuie începute cu 2 săptămâni înainte de călătorie. *Tratament:* 4 comprimate, oral, doză unică (1.000 mg) sau 25 mg/kg, până la maximum 1.000 mg.

**Ajustat în funcție de funcția renală.** Contraindicat în insuficiența renală.

**Terapia de substituție în dializă.** Nu este disponibilă în literatura consultată.

**Reacții adverse.** Acestea sunt rare atunci când sunt utilizate pentru profilaxie. Pot apărea amețeli, greață, vărsături, diaree, dureri abdominale și anorexie. *Erupție cutanată*
,

Bradicardia, pruritul, astenia și creșterea tranzitorie a transaminazelor sunt mai puțin frecvente. Reacțiile adverse sunt reduse prin utilizarea comprimatelor filmate.

**Interacțiuni.** Cardiotonice și chinină.

**Sarcină și alăptare.** Contraindicat.

**Observații:** Utilizarea profilactică trebuie însoțită de contracepție la femeile aflate la vârsta fertilă. *Răspuns terapeutic așteptat (malarie):* afebrilă în 48 de ore și parazitemie zero în 3 zile.

## MEROPENEM

**Clasa:** carbapeneme.

**Prezentări.** Flacon conținând 0,5 sau 1 g.

**Spectru.** Similar cu cel al imipenemului, fiind mai activ împotriva bacililor gram-negativi în general, cu excepția *Acinetobacter sp,* la care imipenemul este superior.

**UTILIZĂRI principale.** La fel ca imipenemul, dar, deoarece are o predispoziție mai mică de a provoca convulsii, este carbapenemul de elecție pentru tratarea infecțiilor sistemului nervos central.

**Doze uzuale:** 60 mg/kg zilnic, la fiecare 8 ore, pentru majoritatea indicațiilor. Pentru meningită, 120 mg/kg zilnic, la fiecare 8 ore. Adulți: 0,5 până la 1 g intravenos, la fiecare 8 ore, până la 6 g/zi în meningită și *infecții severe cu P. aeruginosa.*

**Stabilitate.** Când se utilizează soluție salină fiziologică ca diluant, soluțiile sunt stabile timp de 10 ore la temperatura camerei sau timp de 48 de ore la frigider; când diluantul utilizat este soluție de glucoză, soluțiile sunt stabile timp de 3 ore la temperatura camerei sau timp de 18 ore la frigider; în soluția salină de glucoză, stabilitatea este de 3 ore la temperatura camerei sau timp de 14 ore la frigider; în soluția Ringer, stabilitatea este de 8

ore la temperatura camerei sau timp de 48 de ore la frigider. Dacă se administrează în soluții conținute în pungi flexibile din PVC, soluțiile sunt stabile timp de 24 de ore în soluție salină fiziologică sau timp de 6 ore în soluție de glucoză. Soluția reconstituită pentru administrare intramusculară este stabilă timp de 4 ore la temperatura camerei sau la frigider.

**Incompatibilități.** Nu amestecați cu alte medicamente.

**Mod de administrare.** Pentru administrare intramusculară, se reconstituie pulberea liofilizată cu 2 ml din diluantul specific care însoțește medicamentul. Pentru administrare intravenoasă directă, se utilizează 10 până la 20 ml de apă distilată pentru a reconstitui pulberea liofilizată. Soluțiile pentru perfuzie intravenoasă pot fi obținute prin diluarea soluției inițiale cu soluție salină fiziologică, soluție de glucoză, soluție salină de glucoză și soluție Ringer.

Soluția trebuie administrată cu sau fără lactat de sodiu, menținând o concentrație finală de 1 până la 20 mg/ml. Perfuzia trebuie administrată pe o perioadă de 15 până la 30 de minute. Rețineți că formularea pentru administrare intramusculară *nu trebuie* administrată intravenos și invers.

**Ajustarea funcției renale**

| DCE (mL/min) | > 50 | 26-50 | < 10 |
|---|---|---|---|
| Interval (h) | Nu se schimbă. | Doza de V2 la fiecare 12 ore | Doza de V2 la fiecare 24 de ore |

**Terapie de substituție în dializă (adulți).** Se administrează doza normală după ședința de hemodializă. În dializa peritoneală ambulatorie continuă, se ia în considerare un debit ionic extern (EID) < 10 ml/min.

**Reacții adverse.** Similare cu cele ale imipenemului, cu excepția riscului de convulsii, care este mai mic.

**Interacțiuni.** Până în prezent nu au fost descrise interacțiuni semnificative.

**Sarcină și alăptare.** Probabil sigur. Nivel de risc B, conform producătorului.

**Notă:** 1 g de meropenem conține 3,93 mEq de sodiu sub formă de carbonat.

## METENAMINĂ (MANDELAT)

**Clasă:** antiseptic urinar.

**Prezentări.** Comprimate care conțin 120 sau 300 mg.

**Spectru.** Metenamina este hidrolizată în formaldehidă și amoniac în urina acidă. Formaldehida este un bactericid nespecific. PH-ul urinar trebuie menținut sub 5,5 pentru efectul maxim al metenaminei. În aceste condiții, este eficientă împotriva *E. coli, Klebsiella,* altor enterobacterii, *Pseudomonas și S. saprophyticus. Proteus* poate fi rezistent, deoarece are capacitatea de a alcaliniza urina.

**Utilizări principale:** Prevenirea și tratamentul infecțiilor tractului urinar.

**Doze uzuale.** Copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 12 ani: 75 mg/kg/zi, în 2 doze sau 50 până la 75 mg/kg/zi, la fiecare 6 până la 8 ore; maxim 4 g/zi. *Adulți:* 1 g, de 4 ori/zi (ultima

doză înainte de culcare).

**Stabilitate.** A se proteja de căldură intensă.

**Mod de administrare.** Se poate administra în timpul meselor pentru a reduce efectele secundare gastrointestinale. Se administrează cu *suc de merișoare sau* vitamina C pentru acidifierea urinei.

**Ajustați doza în funcție de funcția renală.** Pentru pacienții cu o DR5 < 50 ml/min, evitați utilizarea metenaminei.

**Terapie de substituție în timpul dializei.** Nu este recomandată, evitați utilizarea.

**Reacții adverse:** *erupții cutanate,* greață, dispepsie, disurie, cristalurie la doze mari, valori crescute ale enzimelor hepatice.

**Interacțiuni.** Utilizarea concomitentă de bicarbonat sau acetazolamidă scade efectul metenaminei prin alcalinizarea urinei. Aceasta crește toxicitatea sulfonamidelor, care pot precipita în tractul urinar.

**Sarcina și alăptare.** Categoria de risc C în timpul sarcinii. Nu sunt disponibile informații privind alăptarea.

**Notă:** Acest produs nu este potrivit pentru tratarea pacienților cateterizați, deoarece urina trebuie reținută în vezică pentru ca formaldehida să se formeze.

## METRONIDAZOL

**Clasa:** 5-nitroimidazoli.

**Prezentări.** Comprimate cu 250, 400 sau 500 mg; suspensie orală cu 40 mg/ml; soluție injectabilă cu 500 mg în 100 ml și pungă cu 1,5 g în 300 ml.

**Spectru bactericid.** Activ împotriva majorității anaerobelor. De asemenea, prezintă activitate împotriva *Entamoeba histoutica, Giardia lamblia, Trichomonas vaginalis, Helicobacter pylori* și *Gardnerella vaginalis.*

**UTILIZĂRI principale.** Infecții cauzate de bacterii anaerobe, amebiază, giardiază, trichomoniază și infecții cauzate de *H. pylori și Gardnerella vaginalis.*

**Doze uzuale. Nou-născuți:** 0 până la 4 săptămâni, < 1.200 g: 7,5 mg/kg, la fiecare 48 de ore; până la șapte zile de viață, 1.200 până la 2.000 g: 7,5 mg/kg, la fiecare 24 de ore; până la șapte zile de viață, peste 2.000 g: 15 mg/kg/zi, la fiecare 12 ore; peste șapte zile de viață, 1.200 până la 2.000 g: 15 mg/kg/zi, la fiecare 12 ore; peste șapte zile, peste 2.000 g: 30 mg/kg/zi, la fiecare 12 ore. **Sugari și copii:** amibiază, 35 până la 50 mg/kg/zi, la fiecare 8 ore; *alte infecții parazitare:* 15 până la 30 mg/kg/zi, la fiecare 8 ore; *Infecții anaerobe:* 30 mg/kg/zi, la fiecare 6 ore; *Colită pseudomembranoasă:* 250 până la 500 mg, oral, de 3 până la 4 ori/zi, timp de 10 până la 14 zile; *Helicobacter pylori:* 15 până la 20 mg/kg/zi, de două ori pe zi, timp de 4 săptămâni (în combinație cu amoxicilină și subsalicilat de bismut). **Adulți:** infecții anaerobe: doză de încărcare de 15 mg/kg și apoi 7,5 mg/kg la fiecare 6 ore, oral sau intravenos; alternativ, se poate utiliza la fiecare 8, 12 sau 24 de ore; doză maximă de 4 g pe zi; trichomoniază: 2 g oral, doză unică sau 250 mg oral la fiecare 8 ore timp de 7 zile; amebiază: 750 mg oral la fiecare 8 ore timp de 10 zile; *giardiază:* 250 mg oral la fiecare 8 ore timp de 5 zile; *colită pseudomembranoasă:* 250 mg oral la fiecare 6 ore. timp de 10 zile (se poate utiliza intravenos, în doză de 7,5 mg/kg, la

fiecare 6 ore); *vaginoză:* 500 mg, po, la fiecare 12 ore, timp de 7 zile.

**Stabilitate.** Soluția parenterală este gata de utilizare și *nu* trebuie administrată intramuscular. Perfuzia trebuie administrată pe parcursul a 30 până la 60 de minute. A se proteja de lumina artificială și de lumina directă a soarelui, păstrând soluția în ambalajul original până la momentul utilizării.

**Incompatibilități.** Nu amestecați cu alte medicamente.

**Mod de administrare.** Poate fi administrat oral cu alimente din cauza iritației gastrice, deși acest lucru poate întârzia absorbția. Administrarea intravenoasă trebuie să fie lentă, în decurs de 30 până la 60 de minute.

**Ajustarea funcției renale**

| DCE (mL/min) | > 50 | 50-10 | < 10 |
|---|---|---|---|
| Doză (%) | 100 | 100 | 50 |

**Terapie de substituție în dializă (adulți).** Doză de 500 mg după hemodializă; în dializa peritoneală ambulatorie continuă, se va lua în considerare un debit ionic extern (EID) < 10 ml/min. În hemodializa venovenoasă continuu, se consideră DCE < 10 ml/min.

**Reacții adverse.** Diaree, durere epigastrică, greață, neutropenie reversibilă, gust metalic în gură, urină închisă la culoare, urticarie, erupție cutanată, arsuri uretrale și vaginale, ginecomastie și, rareori, neuropatie periferică, colită pseudomembranoasă, pancreatită, convulsii, encefalopatie, disfuncție cerebeloasă și ataxie.

**Interacțiuni.** În combinație cu alcool, produce un efect asemănător disulfiramului; în cazul anticoagulantelor orale, există un efect anticoagulant crescut. Utilizarea barbituricelor scade nivelurile serice de metronidazol. Cimetidina crește toxicitatea metronidazolului. Utilizarea disulfiramului poate duce la sindrom cerebral organic, iar litiul crește riscul de intoxicație cu litiu.

**Sarcină și alăptare.** A se evita în primul trimestru; categoria de risc B în al doilea și al treilea trimestru. A se utiliza cu precauție în timpul alăptării.

**Observații.** Nu este un agent bun pentru tratamentul infecțiilor pleuropulmonare mixte (aerobe și anaerobe). Penetrare bună în lichidul cefalorahidian și abcese. Poate fi superior penicilinei în tratamentul tetanosului. Reduceți doza în caz de insuficiență hepatică severă (50% din doza uzuală).

## MINOCICLINĂ

**Clasa:** tetracicline.

**Prezentare.** Comprimate conținând 100 mg.

**Spectru.** Activ împotriva *Chlamydia* sp, *Mycoplasma pneumoniae și Brucella* sp. De asemenea, eficient împotriva *Francisella tularensis, Vibrio cholerae, Campylobacter sp , Ureaplasma* sp și a diferitelor spirochete, inclusiv *Borrelia burgdorferi. H. pylori* este, de asemenea, sensibil. Tetraciclinele sunt medicamentele de elecție în tratamentul rickettsiilor. Activ împotriva *Mycobacterium marinum.* Poate fi utilizat în infecțiile cauzate

de *Nocardia* sp și *Actinomyces* sp. Eficient în eradicarea meningococilor din faringele purtătorilor. Este activ împotriva *Stenotrophomonas maltophilia,* fiind o opțiune de tratament eficientă împotriva acestui agent patogen. Deși activ *in vitro* împotriva cocilor

Pentru bacteriile aerobe gram-pozitive, nu trebuie utilizat pentru tratarea infecțiilor cauzate de *Streptococcus* beta-hemolitic de grup A și *Streptococcus pneumoniae din cauza* existenței tulpinilor rezistente. Activitate antistafilococică excelentă.

**UTILIZĂRI principale.** În tratamentul bolilor cu transmitere sexuală (BTS), cum ar fi uretrita, endocervicita, boala inflamatorie pelvină (BIP) și infecțiile *cu Chlamydia* sp. Tetraciclinele și macrolidele sunt medicamentele de elecție în tratamentul *infecției cu Mycoplasma pneumoniae și* al rickettsiozei. În combinație cu un aminoglicozid, este un tratament eficient împotriva brucelozei. Poate fi alternat cu ampicilină sau un alt antibiotic cu spectru larg pentru tratamentul supresor intermitent la pacienții cu infecții bronhopulmonare cronice, dar doxiciclina este preferată pentru tolerabilitatea sa mai bună. Se utilizează în tratamentul bolii Lyme atunci când nu există implicare a sistemului nervos central. Infecțiile intestinale cauzate de *Vibrio* sp. și *Campylobacter sp.,* precum și infecțiile pielii și țesuturilor moi cauzate de *Pasteurella multocida,* răspund bine la tratament. Este cea mai activă tetraciclină împotriva *Staphylococcus sp.* și poate fi utilizată în infecții, inclusiv cele cauzate de tulpini rezistente la oxacilină.

**Doze uzuale.** Provoacă întârzierea creșterii osoase la sugarii prematuri și decolorarea dinților. Nu se utilizează la copii sub opt ani. Copii peste opt ani: doză inițială de 4 mg/kg oral, urmată de 2 mg/kg oral la fiecare 12 ore. Adulți: doză inițială de 200 mg oral, urmată de 100 mg oral la fiecare 12 ore.

**Mod de administrare.** Se poate administra cu alimente sau lapte.

**Ajustarea în funcție de funcția renală:** Nu este necesară.

**Terapie de substituție în timpul dializei.** Nu necesită suplimentare sau ajustare a dozei.

**Reacții adverse:** Amețeli, dezechilibru și tinitus, greață, vărsături, ulcere și pancreatită. Provoacă decolorarea smalțului dentar, care devine gri sau maro, și întârzierea dezvoltării osoase la fetuși și copii. Poate apărea suprainfecție cu *Candida* sp., precum și diaree din cauza modificării microbiotei intestinale. Rareori, provoacă colită pseudomembranoasă. Pot apărea leucocitoză, prezența limfocitelor atipice, granulații toxice și purpură trombocitopenică. Hipersensibilitatea este rară. Provoacă fotosensibilitate cu arsuri excesive în cazul expunerii la lumina soarelui. Pot apărea onicoliză și pigmentarea unghiilor.

**Interacțiuni.** Utilizarea împreună cu metoxifluran poate provoca insuficiență renală severă.

**Sarcină și alăptare.** Nu utilizați. Traversează bariera placentară și este prezent în laptele matern. În timpul sarcinii poate apărea hepatotoxicitate. Există o întârziere a dezvoltării osoase la făt. Risc D. Probabil sigur în timpul alăptării dacă durata de utilizare este scurtă.

**Observații.** Reducerea dozei este necesară în caz de disfuncție hepatică severă. Tetraciclinele expirate sau deteriorate pot provoca greață, vărsături, poliurie, polidipsie, proteinurie, glicozurie și aminoacidurie severă (o formă de sindrom).

Fanconi), pe lângă leziunile cutanate de pe față, similare cu lupusul eritematos sistemic.

Absorbția sa este scăzută prin ingerarea simultană de hidroxid de aluminiu, săruri de magneziu și fier. Ingestia altor alimente nu modifică absorbția.

## NELFINAVIR (NLF)

**Clasă:** inhibitor de protează antiretroviral.

**Prezentări.** Comprimate a 250 mg; pulbere pentru administrare orală cu 50 mg/g (200 mg per linguriță).

**Spectru.** Activ împotriva HIV.

**Utilizare principală:** infecția cu HIV.

**Doze uzuale.** Nou-născuți: doză experimentală de 40 mg/kg la fiecare 12 ore. Copii: 30 mg/kg la fiecare 8 ore; maxim 750 mg/doză. Adolescenți și adulți: 750 mg la fiecare 8 ore sau 1250 mg la fiecare 12 ore.

**Mod de administrare:** De preferință pe stomacul plin (crește absorbția). Nu amestecați cu alimente sau lichide acide (gust amar). Pulberea poate fi amestecată cu o cantitate mică de apă, lapte, suplimente alimentare, înghețată sau creme.

**Ajustarea funcției renale:** Nu este necesară.

**Terapie de substituție în dializă.** Datele nu sunt disponibile.

**Reacții adverse.** Intoleranța gastrointestinală este frecventă, diareea fiind cea mai frecventă; administrarea medicamentului în timpul meselor, cu sau fără *mucilagiu de psyllium (fibre),* îi reduce intensitatea; ocazional, poate fi necesară utilizarea loperamidei; în timp, persoana dezvoltă toleranță; pot apărea dureri abdominale, *erupții cutanate* și exacerbarea bolii hepatice cronice. Reacții adverse metabolice, cum ar fi hiperglicemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, exacerbarea diabetului, redistribuirea și acumularea de grăsime corporală.

**Interacțiuni.** DDI scade absorbția NLF; dacă persoana utilizează DDI, trebuie să existe o pauză de 1 oră înainte de DDI sau 2 ore după; NLF este un inhibitor al CYP-450 (mai puțin intens decât RTV); nu se recomandă utilizarea alcaloizilor din ergot, antiaritmicelor, cisapridei, terfenadinei și astemizolului, triazolamului și midazolamului din cauza riscului de toxicitate al acestora; rifampicina nu este recomandată deoarece scade nivelurile serice de NLF, ceea ce, la rândul său, crește nivelurile de rifampicină; doza de rifabutină trebuie redusă cu 50% dacă este utilizată concomitent; scade eficacitatea contraceptivelor hormonale (trebuie utilizate și alte metode contraceptive); sildenafilul se utilizează cu precauție, deoarece poate crește nivelurile serice ale acestuia. Nelfinavir crește nivelurile serice de amiodaronă, tacrolimus, chinidină și ciclosporină. Fenitoina, fenobarbitalul și carbamazepina reduc nivelurile de nelfinavir. Ketoconazolul, indinavirul și ritonavirul cresc nivelurile de nelfinavir.

**Sarcina și alăptare.** Categoria B în timpul sarcinii.

## Netilmicină

**Clasa:** aminoglicozide.

**Prezentări.** Fiole a 150 mg.

**Spectru.** Bacili aerobi Gram-negativi, cum ar fi *Serratia sp., Proteus sp., Pseudomonas*

*sp., Klebsiella* sp., *Enterobacter sp.* și *E. coli.* Poate fi activ împotriva unor *Enterobacteriacee* rezistente la gentamicină . Activitate bună împotriva *S. aureus,* inclusiv a tulpinilor rezistente la gentamicină și amikacină.

**UTILIZĂRI principale.** Sunt similare cu cele ale gentamicinei și tobramicinei, fiind potențial active împotriva *S. aureus și Enterobacteriaceae* rezistente la gentamicină și mai puțin active împotriva *Pseudomonas* sp.

**Doze uzuale: <** 1 săptămână, 6 mg/zi, la fiecare 12 ore; > 1 săptămână/1 lună, 7,5 până la 9 mg/kg/zi, la fiecare 8 ore; > 1 lună, 6 până la 7,5 mg/kg/zi, la fiecare 8 ore. În fibroza chistică, 7 până la 10 mg/kg pe zi, împărțite în doze a câte 6 sau 8 ore.

**Stabilitate.** Soluțiile diluate sunt stabile până la 7 zile la temperatura camerei sau la frigider.

**Incompatibilități.** Nu amestecați cu alte medicamente.

**Mod de administrare:** Perfuzie intramusculară sau intravenoasă. Se utilizează soluție salină fiziologică, soluție de glucoză, soluție salină de glucoză sau soluție Ringer cu sau fără lactat ca diluanți, cu o concentrație finală între 2 și 3 mg/ml. Se perfuzează timp de 30 până la 120 de minute.

**Ajustarea funcției renale**

| DCE (mL/min) | > 50 | 10-50 | < 10 |
|---|---|---|---|
| Interval (h) | 24/8 | 24/48 | 48/72 |

**Înlocuire în dializă (adulți).** Se înlocuiește jumătate din doza normală după hemodializă și dializă peritoneală ambulatorie continuă, 3 până la 4 mg/kg/zi.

**Reacții adverse.** Nefrotoxicitate și ototoxicitate, în principal cu funcție vestibulară diminuată; bloc neuromuscular, în special cu utilizare intrapleurală sau intraperitoneală și la pacienți cu *miastenie gravis sau* sub efectul agenților neuromusculari sau anestezice; neurită optică și neurită periferică (mai puțin frecvente); anafilaxie și erupții cutanate (mai puțin frecvente), eozinofilie, febră, discrazii sanguine, angioedem, dermatită exfoliativă și stomatită.

**Interacțiuni.** Există un sinergism împotriva *Enterococcus* sp. între peniciline și aminoglicozide. Furosemida potențează efectele ototoxice la animale. Amfotericina B, cefalotina, vancomicina, medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene, ciclosporina, enfluranul și metoxifluranul pot crește nefrotoxicitatea. Nefrotoxicitate și ototoxicitate crescute atunci când sunt utilizate cu cisplatină. Sulfat de magneziu și

Alți agenți blocanți neuromusculari pot crește riscul de apnee sau paralizie respiratorie.

**Sarcina și alăptare.** În ultima parte a sarcinii, se poate produce acumulare în plasma fetală și lichidul amniotic. Se utilizează numai dacă este esențial.

**Observații:** Nu este inactivat de majoritatea enzimelor care inactivează alte aminoglicozide, dar nu este la fel de stabil ca amikacina. Are o penetrare redusă în SNC și ochi. Inflamația crește penetrarea în cavitățile peritoneale și pericardice. La pacienții cu hematocrit < 25%, există o creștere a nivelurilor serice ale medicamentului. Nivelul seric terapeutic maxim este de 6 până la 10 pg/ml.

## NEVIRAPINĂ (NVP)

**Clasă:** inhibitor antiretroviral al transcriptazei inverse, non-analog nucleotidic.

**Prezentări.** Comprimate a 200 mg; suspensie a 10 mg/ml.

**Spectrul** HIV-1 .

**UTILIZARE principală:** infecția cu HIV-1, prevenirea transmiterii HIV de la mamă la copil.

**Doze uzuale.** Nou-născuți: 5 mg/kg/zi, o dată pe zi, timp de 14 zile; apoi 120 mg/m² · la fiecare 12 ore, timp de 14 zile; apoi 200 mg/m² · la fiecare 12 ore, până la finalizarea celei de-a treia luni. Copii: se începe cu 120 până la 200 mg/m² · la fiecare 24 de ore, timp de 14 zile; dacă nu apar reacții adverse, se crește la 200 mg/m² · la fiecare 12 ore, maxim 200 mg/doză. Adulți: 200 mg, o dată pe zi, în primele 2 săptămâni; apoi 200 mg, de două ori pe zi, sau 400 mg, într-o singură doză zilnică.

**Ajustarea funcției renale:** Nu este necesară.

**Terapie de substituție în dializă.** Datele nu sunt disponibile.

**Reacții adverse.** Este cel care provoacă cel mai adesea *erupții cutanate* și alte reacții alergice (până la 35%); o schemă de creștere treptată a dozei cu jumătate din doză în primele 2 săptămâni reduce considerabil incidența reacțiilor de hipersensibilitate; cefalee și hepatotoxicitate (rareori hepatită).

**Interacțiuni.** Este un inductor/inhibitor al CYP-450. Cimetidina, macrolidele și ketoconazolul (utilizarea concomitentă nu este recomandată) cresc concentrațiile serice de nevirapină, în timp ce rifabutina și rifampicina le scad. Nevirapina scade concentrațiile de rifampicină și rifabutin (pot fi necesare creșteri ale dozei), indinavir și saquinavir; reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale; scade metabolismul triazolamului, midazolamului, anticoagulantelor orale, digoxinei, fenitoinei și teofilinei. O severitate crescută a erupțiilor cutanate apare *atunci când* nevirapina este utilizată în asociere cu prednison; poate apărea o reducere a concentrațiilor serice de metadonă.

**Sarcină și alăptare.** Categoria C în timpul sarcinii; nu este teratogen la animalele de laborator.

**Note:** Indicat în orice fază și regim terapeutic împreună cu alți inhibitori de radioprotecție nucleară (NRTI) și/sau inhibitori de proteză (IP); ca alternativă la IP în regimurile terapeutice inițiale la persoanele cu boală non-avansată și viremie plasmatică nu foarte mare; nu este indicat în cazurile de utilizare anterioară a unui alt reprezentant (EFZ sau DLV), deoarece există rezistență încrucișată între compușii din aceeași clasă; nu trebuie utilizat în regimuri terapeutice parțial supresive (rezistență de grad înalt cu o mutație).

## NICLOSAMIDĂ

**Clasă:** antiparazitar.

**Prezentare.** Comprimate conținând 500 mg.

**Spectru.** *Taenia satinata, Taenia solium, Diphyllobothrium latum, Hymenolepis nana.* De asemenea, eficient împotriva *Enterobius vermicularis.*

**Utilizări principale:** Teniază și infecții cauzate de *Hymenolepis sp.*

**Doze uzuale:** *11 până la 34 kg:* 1 g, PO, doză unică; *peste 34 kg:* doză unică de 1,5 g, PO; *sub 11 kg:* 500 mg, doză unică, PO. Adulți: 2 g, PO, doză unică (în infecțiile cu T. solium , se utilizează laxative după 1-2 ore, cum ar fi 15 până la 20 g de sulfat de magneziu sau sulfat de sodiu). În *infecțiile cu H. nana,* se utilizează o doză de 2 g, PO, la fiecare 24 de ore, timp de 7 zile.

**Ajustarea funcției renale.** Nu este disponibilă în literatura consultată.

**Terapia de substituție în dializă.** Nu este disponibilă în literatura consultată.

**Reacții adverse:** Dureri abdominale și greață.

**Interacțiuni.** Nu sunt disponibile în literatura consultată.

**Sarcină și alăptare.** Sigur în timpul sarcinii; categoria de risc B. Nu există studii privind utilizarea sa în timpul alăptării.

**Observații.** Distrugerea segmentelor și eliberarea ouălor viabile la pacienții infectați cu *Taenia solium* implică un risc de autoinfectare, provocând cisticercoză, de unde și necesitatea utilizării laxativelor.

## NITROFURANTOINĂ

**Clasă:** antiseptic urinar.

**Prezentări.** Capsule conținând 100 mg; suspensie orală conținând 5 mg/ml.

**Spectru.** Eficient împotriva *E. coli, Enterococcus* sp, *Klebsiella* sp și *Enterobacter* sp. Nu este activ împotriva *Serratia* sp, *Pseudomonas* sp, *Staphylococcus* sp și a majorității tulpinilor de *Proteus* sp.

**Utilizări principale:** Profilaxia și tratamentul infecțiilor necomplicate ale tractului urinar inferior, suprimarea bacteriuriei asociate cu cateterizarea vezicii urinare, tratamentul

Managementul pe termen lung al infecțiilor cronice ale tractului urinar și sterilizarea urinei înainte de procedurile chirurgicale.

**Doze uzuale.** Nu se utilizează la nou-născuți. Sugari și copii: 5 până la 7 mg/kg, oral, la fiecare 6 ore. Pentru tratament supresor, se utilizează 1 până la 2 mg/kg, oral, la fiecare 24 de ore. Adulți: 50 până la 100 mg, oral, la fiecare 6 ore. Pentru tratament supresor, 50 până la 100 mg, oral, la fiecare 24 de ore.

**Mod de administrare.** Poate fi administrat oral cu alimente.

**Ajustați în funcție de funcția renală.** Nu utilizați când EHR < 40 ml/min.

**Terapie de substituție în timpul dializei.** Nu utilizați.

**Reacții adverse.** Poate provoca greață, vărsături și diaree. Există trei grade de toxicitate pulmonară: acută, subacută și cronică. Acută, cu febră, frisoane, mialgie, tuse, dispnee și crepitații la baza plămânilor; radiografia toracică poate evidenția infiltrat pulmonar. Subacută, cu febră și eozinofilie, este mai frecventă atunci când medicamentul este utilizat pentru perioade mai mari de o lună. Cronică, cu pneumonită interstițială difuză și fibroză, este rară, fiind mai frecventă la pacienții cu insuficiență renală cronică. Există cazuri rare de toxicitate hepatică, cu icter colestatic și afectare hepatocelulară. Pot apărea modificări neurologice reversibile, cum ar fi cefalee, vertij, amețeli, mialgie și nistagmus. Există cazuri de polineuropatie cu demielinizare a nervilor senzoriali și motori, cu semne

de denervare și atrofie musculară. Provoacă anemie hemolitică la pacienții cu deficit de G6PD. Poate provoca leucopenie, granulocitopenie și anemie megaloblastică.

**Interacțiuni.** Absorbția sa este mai mare într-un mediu acid. Activitatea sa este crescută de substanțele care acidifică urina și scăzută de cele care o alcalinizează.

**Sarcină și alăptare.** Nu se utilizează în al treilea trimestru de sarcină. Categoria de risc B în alte trimestre. Sigur în timpul alăptării dacă nu există deficit de G6PD la copil.

**Notă:** Atinge niveluri terapeutice doar în urină.

## NORFLOXACINĂ

**Clasă:** Chinolone fluorurate.

**Prezentare.** Comprimate conținând 400 mg.

**Spectru.** Majoritatea speciilor *de Enterobacteriaceae* sunt sensibile, la fel ca și alte bacterii Gram-negative, inclusiv *Shigella sp., Salmonella sp., Neisseria sp., Campylobacter* sp., *Vibrio sp.* și *Aeromonas sp.* Activă împotriva *P. aeruginosa,* dar alte *Pseudomonas* sunt mai puțin sensibile. Activă împotriva *Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis* și *Chlamydia trachomatis.* Ușor activă împotriva *Enterococcus faecalis;* activitate redusă sau deloc împotriva bacteriilor anaerobe.

**UTILIZĂRI principale.** La animalele de laborator, chinolonele au provocat eroziuni ale plăcilor de creștere, dar acest efect nu a fost niciodată raportat la om.

Prin urmare, chinolonele pot fi utilizate în pediatrie dacă nu există o opțiune adecvată, iar beneficiile sunt incontestabile. Acestea ating niveluri terapeutice doar în urină, fecale și prostată. Pot fi agentul preferat în infecțiile tractului urinar care implică bacterii gram-negative rezistente, cum ar fi *Pseudomonas aeruginosa* , și în prostatita bacteriană cronică refractară la alte antibiotice orale.

**Doze uzuale:** 10 până la 15 mg/kg/doză la fiecare 12 ore. Dacă apare artralgie sau artrită, tratamentul trebuie întrerupt. Adulți: 400 mg oral la fiecare 12 ore.

**Mod de administrare.** Alimentele scad absorbția. Trebuie administrat pe stomacul gol.

**Ajustarea funcției renale (adulți).**

| DCE (mL/min) | > 50 | 10-50 | < 10 |
|---|---|---|---|
| Interval (h) | 12 | 24.12 | 24 |

**Terapie de substituție în timpul dializei.** Nu este îndepărtată prin hemodializă sau dializă peritoneală.

**Reacții adverse.** Poate provoca dispepsie, greață, vărsături, valori crescute ale transaminazelor , dureri abdominale și diaree. Pot apărea reacții de hipersensibilitate, cum ar fi erupții cutanate, prurit, febră, urticarie și anafilaxie. De asemenea, au fost descrise leziuni ale cartilajului la animalele de laborator, artralgie reversibilă și artrită la copii. Pot apărea eozinofilie și leucopenie, care dispar la întreruperea administrării medicamentului. De asemenea, a fost descrisă leucocitoză.

**Interacțiuni.** Absorbția în tractul gastrointestinal este scăzută prin ingestia concomitentă

de antiacide. Aceasta crește nivelurile serice de ciclosporină, sporindu-i toxicitatea.

**Sarcină și alăptare.** Categoria de risc C în timpul sarcinii. Nu utilizați în timpul alăptării.

## OFLOXACINĂ

**Clasă:** Chinolone fluorurate.

**Prezentări.** Comprimate conținând 200 sau 400 mg; flacon conținând 400 mg.

**Spectru.** Majoritatea Enterobacteriaceaelor sunt sensibile, la fel ca și alte bacterii Gram-negative, inclusiv *Haemophilus* sp, *Shigella* sp, *Salmonella* sp, *Brucella* sp, *Legionella sp, Neisseria sp, Moraxella sp, Campylobacter sp, Vibrio sp* și *Aeromonas* sp. Activ împotriva *P. aeruginosa,* dar alte *Pseudomonas* sunt mai puțin sensibile. Stafilococii sensibili la oxacilină sunt de obicei sensibili la ofloxacină. Activ împotriva *Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis* și *Chlamydia trachomatis.* Activ împotriva *Mycobacterium tuberculosis* și a micobacteriilor atipice. Activitate moderată împotriva *Streptococcus pneumoniae* și *E. faecalis.* Activitate mică sau deloc împotriva bacteriilor anaerobe.

**Utilizări principale:** În pediatrie, în principal pentru infecții severe care nu răspund la tratamentele obișnuite.

**Doze uzuale.** La animalele de laborator, chinolonele au provocat eroziuni ale plăcilor de creștere, dar acest efect nu a fost niciodată raportat la om. Astfel, chinolonele pot fi utilizate în pediatrie dacă nu există o opțiune mai bună și dacă beneficiile sunt incontestabile. Doza recomandată este de 15 mg/kg pe zi, oral, sau 10 mg/kg pe zi, intravenos, divizate la fiecare 12 ore. Dacă apare artralgie sau artrită, administrarea medicamentului trebuie întreruptă. Adulți: eradicarea meningococului din orofaringe: doză unică de 400 mg. Pentru *N. gonorrhoeae,* doză unică de 400 mg, oral. Pentru infecțiile tractului urinar, 200 mg, oral, la fiecare 12 ore, timp de 3 până la 10 zile. Prostatită, 300 mg, oral, la fiecare 12 ore, timp de 6 săptămâni. Pentru cervicită și uretrita non-gonococice, 300 mg oral la fiecare 12 ore, timp de 7 zile. Pentru alte afecțiuni, 400 mg la fiecare 12 ore.

**Stabilitate.** Soluțiile diluate sunt stabile timp de 3 zile la temperatura camerei și timp de 14 zile la frigider.

**Incompatibilități.** Nu amestecați cu alte medicamente. Soluții care conțin ioni de calciu, cupru, fier, magneziu și zinc.

**Mod de administrare.** Comprimatele nu trebuie administrate împreună cu antiacide care conțin hidroxid de aluminiu sau magneziu. Soluțiile parenterale nu trebuie administrate intramuscular sau intravenos. Pentru perfuzii intravenoase, diluanții compatibili sunt soluția salină fiziologică, soluția de glucoză sau soluția salină de glucoză. Concentrația finală a soluției perfuzabile trebuie să fie de 4 mg ofloxacină per ml, iar timpul de perfuzie trebuie să fie de 60 de minute.

### Ajustarea funcției renale (adulți)

| DCE (mL/min) | > 50 | 10-50 | < 10 |
|---|---|---|---|
| Doză (%) | 100 | 50 | 25 |

**Înlocuire în dializă (adulți).** La pacienții hemodializați, trebuie administrată o doză de

200 mg după hemodializă. La pacienții aflați sub dializă peritoneală ambulatorie continuă, suplimentarea nu este necesară. În hemodializa venovenoasă continuă, se va lua în considerare un debit extern (EFR) de 10 până la 50 ml/min.

**Reacții adverse.** Poate provoca dispepsie, greață, vărsături, transaminaze crescute, dureri abdominale și diaree. Enterocolita *cauzată de Clostridium difficile este* rară. Pot apărea reacții de hipersensibilitate, cum ar fi erupții cutanate, prurit, febră, fotosensibilitate, urticarie și anafilaxie. Pot apărea eozinofilie și leucopenie, care dispar la întreruperea administrării medicamentului. De asemenea, a fost descrisă leucocitoză.

**Interacțiuni.** Absorbția în tractul gastrointestinal este scăzută prin ingestia concomitentă de antiacide, cum ar fi hidroxidul de aluminiu și magneziu, și de sărurile de zinc și fier. Suplimentele orale de calciu în doze mari și utilizarea sucralfatului au același efect.

**Sarcina și alăptarea.** Categoria de risc C în timpul sarcinii. Nu utilizați în timpul alăptării.

**Note:** Administrați cu 1 oră înainte sau 2 ore după mese. Nu trebuie utilizată o chinolonă atunci când este disponibil un agent alternativ mai sigur, mai ieftin și la fel de eficient.

## OSELTAMIVIR

**Clasă:** antivirală.

**Prezentare.** Capsule conținând 75 mg.

**Spectru.** Virusuri *gripale A* și B.

**Utilizări principale:** Tratamentul și profilaxia gripei.

**Doze uzuale.** *Tratament:* Copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 12 ani: până la 15 kg, 2 mg/kg/doză, de două ori pe zi; > 15 până la 23 kg, 45 mg/doză, de două ori pe zi; > 23 până la 40 kg, 60 mg/doză, de două ori pe zi; peste 40 kg și adulți: 75 mg, de două ori pe zi. Toate schemele de tratament sunt de cinci zile. Tratamentul trebuie inițiat în primele 36 până la 48 de ore de la debutul simptomelor. Profilaxie: adolescenți și adulți, 75 mg, de două ori pe zi, timp de 7 zile sau până la 6 luni; trebuie inițiat în termen de 2 zile de la începerea expunerii.

### Ajustarea funcției renale

| | | |
|---|---|---|
| DCE (mL/min) | 10-30 | < 10 |
| Dozaj și interval: | 75 mg, o dată pe zi. | Nu sunt disponibile date. |

**Terapie de substituție în dializă.** Nu sunt disponibile date.

**Reacții adverse:** Insomnie, amețeli, greață, vărsături.

**Interacțiuni.** Probenecidul crește concentrațiile serice, dar nu sunt necesare ajustări ale dozei.

**Sarcina și alăptare.** Categoria de risc C în timpul sarcinii. Nu există date privind alăptarea.

## Oxacilină

**Clasa:** peniciline.

**Prezentare.** Soluție injectabilă conținând 500 mg.

**Spectru.** *Staphylococcus aureus și* Staphylococcus coapază-negativ. Este mai puțin activ împotriva altor coci Gram-pozitivi decât alte peniciline și nu are o activitate sigură împotriva *Enterococcus* sp.

**Utilizări principale:** Infecții cauzate de *Staphylococcus sp* . rezistent la penicilină .

**Doze uzuale.** *Nou-născuți:* < 2 kg, < 7 zile: 50 mg/kg/zi, divizate la fiecare 12 ore; < 2 kg, > 7 zile: 75 mg/kg/zi, divizate la fiecare 8 ore; > 2 kg, < 7 zile: 75 mg/kg/zi, divizate la fiecare 8 ore; > 2 kg, < 7 zile: 100 mg/kg/zi, divizate la fiecare 6 ore. *Copii:* 100 până la 200 mg/kg pe zi, divizate la fiecare 4 sau 6 ore. Unele servicii utilizează cu succes până la 400 mg/kg pe zi și fără raportări de toxicitate crescută. Doza maximă: 12 g/zi. *Adulți:* 4 până la 12 g/zi, intravenos, divizate la fiecare 4 sau 6 ore.

**Stabilitate.** Soluțiile reconstituite sunt stabile timp de 3 zile la temperatura camerei și timp de 7 zile la frigider. Soluțiile diluate rămân stabile timp de 24 de ore la temperatura camerei.

**Incompatibilități.** Acizi și aminoglicozide.

**Mod de administrare.** Pentru administrare intramusculară, se reconstituie 500 mg de oxacilină cu 3 ml de apă distilată sau soluție salină fiziologică. Pentru administrare intravenoasă directă, se utilizează 5 ml de apă distilată sau soluție fiziologică sau de glucoză pentru 500 mg de oxacilină, iar pentru a obține soluția pentru perfuzie intravenoasă, se diluează din nou în soluție fiziologică sau de glucoză, respectând o concentrație finală de 10 până la 50 mg/ml. Timpul de perfuzie poate varia între 15 și 30 de minute.

**Ajustarea funcției renale.** De obicei, nu este necesară. Dacă ECG <10 ml/min, se utilizează intervalele de doze mai mici.

**Terapie de substituție în timpul dializei.** Nu este necesară.

**Reacții adverse:** eritem, urticarie, febră, anafilaxie, scăderea hemoglobinei, neutropenie, hematurie tranzitorie și, rareori, nefropatie.

**Interacțiuni.** Probenecidul scade excreția renală.

**Sarcină și alăptare.** Sigur de utilizat în timpul sarcinii (categoria de risc B) și alăptării.

**Note:** Doza trebuie redusă în cazul insuficienței hepatice moderate sau severe, deoarece 50% din medicament este eliminat prin metabolism hepatic.

## Oxamnicină

**Clasă:** antiparazitar.

**Prezentări.** Capsule conținând 250 mg; suspensie conținând 50 mg/ml. Furnizat de Departamentul de Sănătate al Statului.

**Spectru.** *Schistosoma mansoni.*

**Utilizare principală:** Schistosomiasis mansoni.

**Doze uzuale.** Copii sub 30 kg: 2 doze a câte 10 mg/kg, cu un interval de 2 până la 8 ore. Adulți și copii peste 30 kg: doză unică de 12 până la 15 mg/kg.

**Ajustarea funcției renale.** Nu este disponibilă în literatura consultată.

**Terapia de substituție în dializă.** Nu este disponibilă în literatura consultată.

**Reacții adverse:** Amețeli, somnolență, creșterea transaminazelor, eozinofilie și, rareori, convulsii.

**Interacțiuni.** Indisponibil.

**Sarcină și alăptare.** Evitați administrarea, deoarece este teratogen la animale.

## OXIPYRANTEL

**Clasă:** antiparazitar.

**Prezentări.** Comprimate conținând 107 mg; suspensie conținând 11 mg/ml.

**Spectru.** *Trichuris trichiura.*

**UTILIZARE principală.** Trichuriasis

**Doze uzuale:** 6 până la 8 mg/kg, doză unică, administrare orală.

**Ajustarea funcției renale.** Nu este necesară.

**Terapie de substituție în timpul dializei.** Nu este necesară.

**Reacții adverse.** Ocazional, greață, amețeli și crampe abdominale.

**Interacțiuni.** Nu sunt disponibile în literatura de specialitate.

**Sarcină și alăptare.** Nu este disponibil.

## Oxitetraciclină

**Clasa:** tetracicline.

**Prezentări.** Capsule conținând 500 mg; suspensie conținând 125 mg/5 ml; fiole a câte 100 mg pentru administrare intramusculară.

**Spectru.** Activ împotriva *Chlamydia* sp, *H. gonorrhoeae, Mycoplasma pneumoniae* și *Brucella* sp. De asemenea, eficient împotriva *Rickettsia* sp, *Francisella tularensis, Vibrio cholerae* și *B. burgdorferi* (dar doxiciclina este tetraciclina de elecție în această situație). Activ împotriva *Mycobacterium marinum. Campylobacter sp, Yersinia* sp, *R. multocida, Actinomyces sp și Ureaplasma urealyticum sunt* în general sensibile la tetracicline.

**UTILIZĂRI principale.** Tratamentul bolilor cu transmitere sexuală (BTS), cum ar fi uretrita, endocervicita, boala inflamatorie pelvină (BIP) și infecțiile *cu Chlamydia sp.* Tetraciclinele și macrolidele sunt medicamentele de elecție în tratamentul *infecției cu Mycoplasma pneumoniae.* În combinație cu un aminoglicozid, este un tratament eficient împotriva brucelozei. Poate fi alternat cu ampicilină sau un alt antibiotic cu spectru larg pentru tratamentul supresor intermitent.

La pacienții cu infecții bronhopulmonare cronice, doxiciclina este preferată datorită schemei terapeutice și tolerabilității. Tratamentul bolii Lyme atunci când nu există implicare

a sistemului nervos central. Tetraciclinele sunt, de asemenea, potrivite pentru tratamentul infecțiilor cauzate de *Vibrio sp., Campylobacter sp., P. multocida, Actinomyces sp.* și *Ureaplasma urealyticum.* Nu trebuie utilizată pentru a trata infecțiile cauzate de *Staphylococcus sp., Streptococcus* grup A și pneumococi din cauza existenței tulpinilor rezistente.

**Doze uzuale.** Provoacă întârzierea creșterii osoase și decolorarea dinților. Nu se utilizează la copii sub opt ani. Pentru copiii cu vârsta peste opt ani, 25 până la 50 mg/kg oral, divizate la fiecare 6 ore, și 12 până la 25 mg/kg intramuscular, la fiecare 8 sau 12 ore. Adulți: 1 până la 2 g zilnic, oral sau intramuscular, divizate la fiecare 6 sau 12 ore; 200 până la 500 mg intramuscular, doză zilnică, în funcție de severitate, divizată la fiecare 6 sau 12 ore.

**Ajustarea funcției renale**

| DCE (mL/min) | > 50 | 10-50 | < 10 |
|---|---|---|---|
| Interval (h) | 8/12 | 24.12 | Evita |

**Terapie de substituție în dializă (adulți).** Doza după hemodializă. La pacienții aflați sub dializă peritoneală ambulatorie continuă, nu este necesară nicio ajustare.

**Reacții adverse:** Greață, vărsături, ulcere și pancreatită. Provoacă decolorarea smalțului dentar, care prezintă o culoare gri sau maro, și întârzierea dezvoltării osoase la fetuși și copii. Poate apărea suprainfecția *cu Candida* sp., precum și diaree din cauza alterării microbiotei intestinale. Rareori, provoacă colită pseudomembranoasă. Pot apărea leucocitoză, prezența limfocitelor atipice, granulații toxice și purpură trombocitopenică. Hipersensibilitatea este rară. Provoacă fotosensibilitate cu arsuri excesive în cazul expunerii la soare. De asemenea, provoacă onicoliză și pigmentarea unghiilor.

**Interacțiuni.** Utilizarea împreună cu metoxifluran poate provoca insuficiență renală severă.

**Sarcină și alăptare.** Traversează bariera placentară și este prezent în laptele matern. În timpul sarcinii poate apărea hepatotoxicitate. Există o întârziere a dezvoltării osoase la făt. Nu utilizați. Risc D. Evitați utilizarea în timpul alăptării.

**Observații.** Reducerea dozei este necesară în disfuncția hepatică severă. Nu este utilă în infecțiile tractului urinar dacă DR < 20 ml/min. Tetraciclinele expirate sau deteriorate pot provoca greață, vărsături, poliurie, polidipsie, proteinurie, glicozurie și aminoacidurie crescută (o formă a sindromului Fanconi), precum și leziuni cutanate la nivelul feței, similare cu lupusul eritematos sistemic. Absorbția este scăzută prin ingestia simultană de produse lactate, hidroxid de aluminiu, calciu, săruri de magneziu și fier.

## PAMOATO DE PIRANTEL

**Clasă:** antiparazitar.

**Prezentări.** Comprimate conținând 250 mg; suspensie conținând 250 mg/5 ml.

**Spectru.** Activ împotriva *Enterobius vermicularis, Ascaris lumbricoides, Ancylostoma.* S

P - **Utilizări principale.** Enterobioză, ascaridioză și anchilostoză.

**Doze uzuale.** Nu se utilizează la copii sub doi ani. Copii peste doi ani și adulți: *Ascarioză* - 11 mg/kg, doză unică, oral. *Enterobioză:* 11 mg/kg, doză unică, oral; se repetă după 1

săptămână. *Anchilostoză* - 11 mg/kg, la fiecare 24 de ore, oral, timp de 3 zile. Doza maximă de 1 g.

**Ajustarea funcției renale.** Nu este disponibilă în literatura consultată.

**Terapia de substituție în dializă.** Nu este disponibilă în literatura consultată.

**Reacții adverse:** Tulburări gastrointestinale, cefalee, erupții cutanate, amețeli și febră.

**Interacțiuni.** Nu sunt disponibile în literatura consultată.

**Sarcină și alăptare.** Nu utilizați dacă sunteți gravidă. Nu se găsește în laptele matern.

## PEFLOXACINĂ

**Clasă:** Chinolone fluorurate.

**Prezentări.** Comprimate conținând 400 mg; fiole conținând 400 mg.

**Spectru.** Majoritatea *Enterobacteriaceaelor sunt* sensibile, la fel ca și alte bacterii Gram-negative, inclusiv *Haemophilus* sp, *Shigella* sp, *Salmonella* sp, *Brucella* sp, *Neisseria* sp, *Moraxella* sp, *Campylobacter sp, Vibrio* sp și *Aeromonas* sp. Activ împotriva *P. aeruginosa,* dar alte *Pseudomonas* sunt mai puțin sensibile; inferior ciprofloxacinei împotriva bacteriilor Gram-negative în general. *S. aureus sensibil* la oxacilină și *Staphylococcus coagulazo-negativ* sunt în general sensibili. Ușor activ împotriva *S. pneumoniae* și *E. faecalis.* Activitate mică sau deloc împotriva anaerobilor. Activ împotriva *Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis, Chlamydia trachomatis* și *Gardnerella vaginalis.* Poate fi utilizat împotriva *Legionella* sp.

**Utilizări principale.** La copii, în principal pentru infecții grave care nu au răspuns la alternative mai sigure.

**Doze uzuale.** La animalele de laborator, chinolonele provoacă eroziunea plăcilor de creștere, dar acest efect nu a fost niciodată raportat la om. Prin urmare, chinolonele pot fi utilizate în pediatrie dacă nu există o alternativă adecvată, iar beneficiile sunt incontestabile. Doza recomandată este de 20 până la 40 mg/kg pe zi, la fiecare 12 ore, fără a depăși dozele pentru adulți. Dacă apare artralgie sau artrită, administrarea medicamentului trebuie întreruptă. Adulți: 400 mg, po sau intravenos, la fiecare 12 ore.

**Incompatibilități.** Clorură de sodiu și alte soluții care conțin ioni de clor.

**Mod de administrare.** Nu se administrează intramuscular sau intravenos direct. Soluțiile perfuzabile trebuie obținute prin diluarea conținutului fiolelor în soluție de glucoză, respectând o concentrație finală de 1,6 mg/ml. Se perfuzează timp de 60 de minute. Comprimatele trebuie administrate separat de mese.

**Ajustarea funcției renale:** Nu este necesară.

**Terapie de substituție în timpul dializei.** Nu este îndepărtată prin hemodializă sau dializă peritoneală.

**Reacții adverse: Dispepsie, greață, vărsături, transaminaze crescute, dureri abdominale și diaree.** Enterocolita *cauzată de Clostridium difficile este* rară. Reacții de hipersensibilitate, cum ar fi erupții cutanate, prurit, febră, fotosensibilitate, urticarie și anafilaxie. Leziuni ale cartilajului la animalele de laborator, artralgie reversibilă și artrită la copii. Pot apărea eozinofilie și leucopenie, care dispar la întreruperea

administrării medicamentului. De asemenea, a fost descrisă leucocitoza.

**Interacțiuni.** Absorbția în tractul gastrointestinal este scăzută prin ingestia concomitentă de antiacide, cum ar fi hidroxidul de aluminiu și magneziu, și de săruri, zinc și fier. Suplimentarea orală cu doze mari de calciu și sucralfat are același efect. Poate provoca o creștere a nivelurilor serice de teofilină, cafeină și warfarină prin reducerea metabolismului acestora.

**Sarcină și alăptare.** Nu utilizați decât dacă este absolut necesar. Categoria de risc C în timpul sarcinii.

## BENZATINĂ PENICILINĂ G

**Clasa:** peniciline.

**Prezentări.** Flacon conținând 600.000 sau 1,2 milioane de unități.

**Spectru.** *Streptococcus pyogenes* și *Treponema pallidum.*

**Utilizări principale:** Tratamentul faringitei și impetigo-ului streptococic, sifilisului și profilaxia primară și secundară a febrei reumatice.

**Doze uzuale.** Sub 27,5 kg: 50.000 U/kg, doză unică, maxim 900.000 U; peste 27,5 kg, 900.000 U, doză unică. Adulți: Faringită streptococică, 1,2 milioane U, i.m., doză unică. *Sifilis primar, secundar sau latent:* 2,4 milioane U, i.m., doză unică. Sifilis tardiv, terțiar și neurosifilis, 2,4 milioane U/săptămână, i.m., timp de 3 săptămâni. În tratamentul sifilisului la pacienții HIV-pozitivi, se utilizează penicilină G cristalină, 20 de milioane U/zi, i.m., timp de 10 zile. *Profilaxia febrei reumatice:* 1,2 milioane U, i.m., o dată pe lună.

**Stabilitate:** Soluțiile reconstituite trebuie utilizate imediat, iar soluțiile diluate pot fi păstrate timp de 48 de ore la temperatura camerei sau timp de 7 zile la frigider.

**Mod de administrare.** Pentru administrare intramusculară, reconstituiți pulberea liofilizată în 4 până la 6 ml de apă distilată. *Nu* administrați intravenos, subcutanat sau intraarterial. Administrarea intravenoasă poate provoca tromboembolism, stop cardiac și deces.

**Ajustarea funcției renale:** Nu este necesară.

**Terapie de substituție în dializă.** Datele nu sunt disponibile.

**Reacții adverse.** Reacțiile de hipersensibilitate pot apărea la orice doză și sunt cele mai frecvente. Acestea includ erupții maculopapulare, urticarie, febră, bronhospasm, dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson și anafilaxie. De asemenea, este raportată anemia hemolitică. Nefrotoxicitatea este rară.

**Interacțiuni.** Utilizarea probenecidului scade excreția renală a penicilinelor.

**Sarcină și alăptare.** Sigur în timpul sarcinii (categoria de risc B) și alăptării.

**Note:** Aceasta este o penicilină depot care menține niveluri serice scăzute, dar relativ constante, timp de 1 până la 3 săptămâni.

## Penicilina G cristalină

**Clasa:** peniciline.

**Prezentări.** Flacon conținând 1 milion, 5 milioane sau 10 milioane de unități.

**Spectru.** *Streptococcus pneumoniae, Enterococcus sp, Streptococcus sp, N. gonorrhoeae, N. meningitidis, Fusobacterium* sp, *Leptotrichia bucalis, Paste urei la multocida, Clostridium tetani, Clostridium perfringens, Actinomyces israelii, Treponema palliferiburgdor* și

**Utilizări principale:** Erizipel, pneumonie, sifilis, meningită, endocardită bacteriană, sepsis și infecții ale pielii și țesuturilor moi.

**Doze uzuale.** Nou-născuți: până la șapte zile, până la 2 kg: 50.000 U/kg/zi, la fiecare 12 ore; meningită: 100.000 U/kg/zi, la fiecare 12 ore; până la șapte zile, > 2 kg: 75.000 U/kg/zi, la fiecare 8 ore; meningită: doză dublă; peste șapte zile, sub 1.200 g: 50.000 U/kg/zi, la fiecare 8 ore; doză dublă pentru meningită; între 1.200 și 2.000 g: 75.000 U/kg/zi, la fiecare 8 ore, dublând doza în caz de meningită. Peste șapte zile, peste 2 kg: 100.000 U/kg/zi, la fiecare 6 ore, dublând doza în caz de meningită. Sifilis congenital: 150.000 U/kg/zi, la fiecare 8 ore. Meningită cu streptococ de grup B: 450.000 U/kg/zi, la fiecare 6 ore. Copii: 100.000 până la 250.000 U/kg/zi, la fiecare 4 sau 6 ore. Adulți: 6 până la 20 de milioane U/zi, intravenos, divizate la fiecare 4 sau 6 ore.

**Stabilitate.** Soluția reconstituită este stabilă timp de 7 zile dacă este păstrată la frigider. Soluțiile diluate sunt stabile timp de 48 de ore la temperatura camerei sau timp de 7 zile la frigider.

**Incompatibilități.** Bicarbonat de sodiu, aminoglicozide, tetraciclină, tiopental, aminofilină, acizi și alcali.

**Mod de administrare.** Pentru administrare intramusculară, se reconstituie pulberea liofilizată în apă distilată folosind 2 ml pentru fiecare 1 milion U de penicilină. Pentru perfuzie intravenoasă, se diluează soluția inițială cu soluție salină fiziologică sau soluție de glucoză, respectând o concentrație finală de 50.000 U/ml. Se perfuzează timp de 30 până la 60 de minute.

**Ajustați în funcție de funcția renală.** ECG între 10 și 30 ml/min: administrați la fiecare 8 până la 12 ore; ECG < 10 ml/min: intervale de 12 până la 18 ore.

**Înlocuire în dializă (adulți).** Doză de 0,5 până la 1 milion U după hemodializă. În dializa peritoneală ambulatorie continuă, se utilizează 25 până la 50% din doza normală.

**Reacții adverse.** Reacțiile de hipersensibilitate sunt cele mai frecvente și sunt independente de doză. Acestea includ erupții maculopapulare, urticarie, febră, bronhospasm, dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson și anafilaxie. La doze mari se pot observa convulsii, parestezii și iritabilitate neuromusculară. De asemenea, este raportată anemia hemolitică. Nefrotoxicitatea este rară.

**Interacțiuni.** Probenecidul și sulfinpirazona scad secreția tubulară renală de penicilină, crescând nivelurile serice ale acesteia. Administrarea penicilinei G potasice concomitent cu diuretice care economisesc potasiu sau inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei II poate favoriza acumularea de potasiu.

**Sarcină și alăptare.** Nu se cunoaște nicio toxicitate fetală. Risc B. Penicilinele se

găsesc în cantități mici în laptele matern. Sigur în timpul alăptării.

**Observații.** Fiecare milion de unități de penicilină G potasică conține 1,7 mEq de potasiu. Indometacinul provoacă o ușoară creștere a timpului de înjumătățire plasmatică. Salicilații concurează pentru secreția tubulară renală și cresc timpul de înjumătățire plasmatică.

## PENICILINĂ V (FENOXIMETIL-PENICILINĂ DE POTASIU)

**Clasa:** peniciline.

**Prezentări.** Comprimate conținând 500.000 U și 1,2 milioane U; suspensie conținând 400.000 U/5 ml.

**Spectru.** *Streptococcus pyogenes* și *Streptococcus pneumoniae.*

**Utilizări principale:** Faringită streptococică, erizipel, profilaxia endocarditei și prevenirea primară a febrei reumatice.

**Doze uzuale:** 25.000 până la 90.000 U/kg, oral, divizate la fiecare 4, 6 sau 8 ore; profilaxia febrei reumatice: 125 mg (200.000 U), oral, la fiecare 12 ore. Adulți: 500.000 până la 1 milion U, oral, la fiecare 4 sau 6 ore.

**Stabilitate.** Suspensia poate fi păstrată la frigider până la 14 zile după reconstituire.

**Mod de administrare:** Se poate administra cu apă cu 1 oră înainte sau 2 ore după masă.

**Ajustarea funcției renale.** Nu este necesară nicio ajustare.

**Terapie de substituție în timpul dializei.** Nu este necesară terapie de substituție.

**Reacții adverse.** Reacțiile de hipersensibilitate sunt cele mai frecvente și sunt independente de doză. Acestea includ erupții maculopapulare, urticarie, febră, bronhospasm, dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson și anafilaxie. De asemenea, este raportată anemia hemolitică. Nefrotoxicitatea este rară.

**Interacțiuni.** Probenecidul scade excreția renală a penicilinelor.

**Sarcina și alăptare.** Sigur în timpul sarcinii. Risc B. Penicilinele se găsesc în cantități mici în laptele matern. Sigur în timpul alăptării.

**Notă:** 1 mg de fenoximetilpenicilină corespunde la 1.695 U. Alimentele scad absorbția.

## Procainăpenicilină G

**Clasa:** peniciline.

**Prezentări.** Flacon conținând 400.000 unități.

**Spectru.** *Streptococcus pneumoniae,* alți *streptococi, Neisseria gonorrhoeae și Treponema pallidum* care nu sunt producătoare de beta-lactamaze .

**Utilizări principale:** Pneumonie pneumococică (doar tulpini complet sensibile), sifilis, faringită streptococică și celulită.

**Doze uzuale.** *Nou-născuți:* ***Evitați utilizarea (risc de abcese reci și toxicitate la procaină).*** 50.000 U/kg/zi, intramuscular, într-o singură doză. *Copii:* 25.000 până la 50.000 U/kg/zi, intramuscular, la fiecare 12 sau 24 de ore. Adulți: 400.000 U la fiecare 12

ore.

**Stabilitate.** După reconstituire, poate fi păstrat la frigider până la 7 zile.

**Mod de administrare.** Suspensia pentru injecție intramusculară profundă trebuie obținută prin adăugarea a 2 ml de apă distilată la pulberea liofilizată.

**Ajustarea funcției renale.** Nu este necesară.

**Terapie de substituție în dializă.** Datele nu sunt disponibile.

**Reacții adverse.** Reacțiile de hipersensibilitate sunt cele mai frecvente. Manifestările alergiei la penicilină includ erupții maculopapulare, urticarie, febră, bronhospasm și anafilaxie.

**Interacțiuni.** Probenecidul și sulfinpirazona scad secreția tubulară renală de penicilină, crescând nivelurile serice ale acesteia.

**Sarcină și alăptare.** Sigur în timpul sarcinii (categoria de risc B) și alăptării.

## PENTAMIDINĂ

**Clasă:** agent chimioterapeutic antiparazitar.

**Prezentare:** Flacon conținând 300 mg.

**Spectru.** Activ împotriva *Pneumocystis, Trypanosoma brucei, T. gambiense (agenți* ai bolii somnului în Africa) și a unor forme de *Leishmania* sp.

**UTILIZĂRI principale.** Pneumonia cu Pneumocystis, tripanosomiază africană și leishmanioză viscerală în zone cu paraziți rezistenți la antimoniale, cum ar fi Africa de Nord.

**Doze uzuale.** *Pneumonia cu Pneumocystis — tratament:* 4 mg/kg zilnic, intravenos, timp de 14 până la 21 de zile; *profilaxie (de la vârsta de cinci ani):* 300 mg, o dată pe lună, prin inhalare, utilizând un dispozitiv Respgard II sau echivalent. *Leishmania donovani:* 2 până la 4 mg/kg zilnic, în până la 15 doze. *Tripanosomioză africană:* 4 mg/kg zilnic, intramuscular, timp de 10 zile și aceeași doză, intramuscular, la fiecare 6 luni pentru profilaxie.

**Stabilitate.** După reconstituire, soluția este stabilă timp de 48 de ore la temperatura camerei. Soluțiile diluate rămân stabile timp de 24 de ore, de asemenea, la temperatura camerei. Se recomandă utilizarea soluțiilor în termen de 24 de ore de la reconstituire, datorită absenței conservanților.

**Incompatibilități.** Clorură de sodiu

**Mod de administrare.** Reconstituiți pulberea cu 3 ml de apă distilată. Preparați doza care urmează a fi administrată și diluați-o în 50 până la 250 ml de soluție de glucoză. Perfuzați timp de 60 de minute. Administrați intramuscular sau prin perfuzie intravenoasă; nu utilizați injecție intravenoasă directă.

**Ajustați în funcție de funcția renală.** EMR 10 până la 30 ml/minut: administrați la fiecare 36 de ore. EMR < 10 ml/min: administrați la fiecare 48 de ore.

**Terapia de substituție în timpul dializei:** Nu este necesară.

**Reacții adverse.** Hipotensiune arterială, hipoglicemie (urmată de diabet zaharat), vărsături, leucopenie, trombocitopenie, anemie, durere la locul injectării, tulburări

gastrointestinale, gust metalic, afectare renală reversibilă, agravarea diabetului zaharat, șoc, hipocalcemie, afectare hepatică, cardiotoxicitate (aritmii), *delir,* erupție cutanată și, rareori, anafilaxie, pancreatită acută, hipercalcemie, reacție Jarisch-Herxheimer.

**Interacțiuni.** Nefrotoxicitate crescută cu aminoglicozide, amfotericină B, vancomicină și cisplatină.

**Sarcina și alăptare.** Categoria de risc C în timpul sarcinii. Nu sunt disponibile informații privind alăptarea.

## Piperacilină + Tazobactam

**Clasă:** penicilină combinată cu un inhibitor de beta-lactamază.

**Prezentări.** Flacon conținând 2,25 sau 4,5 *g.*

**Spectru.** *Klebsiella, Pseudomonas aeruginosa, Proteus și Enterobacter.* De asemenea, activ împotriva cocilor Gram-pozitivi, inclusiv enterococilor. Tazobactanul extinde activitatea piperacilinei la tulpinile producătoare de beta-lactamază de *Staphylococcus aureus, H. influenzae,* Enterobacteriaceae, *Pseudomonas sp, Klebsiella, Citrobacter, Serraba* și anaerobi în general, inclusiv *Bacteroides fragilis.*

**UTILIZĂRI principale.** Infecții grave cauzate de bacterii gram-negative sensibile, cum ar fi sepsis, pneumonie, pielonefrită, infecții ale pielii, infecții osoase și articulare și infecții ginecologice.

**Doze uzuale.** Siguranța administrării combinației la copiii sub 12 ani nu a fost stabilită, dar este probabil sigură, deoarece s-a demonstrat că și componenta piperacilină este sigură. Se utilizează 150 până la 300 mg/kg/zi din componenta piperacilină la fiecare 6 ore; în *infecțiile severe cu Pseudomonas,* se pot utiliza 400 mg/kg/zi. Adulți: 2,25 până la 4,5 g la fiecare 6 sau 8 ore.

**Administrare/stabilitate.** Se administrează intravenos sub formă de perfuzie cu durata de 30 de minute sau mai mult. Poate fi diluat în soluție salină fiziologică sau soluție de glucoză 5%. Nu este compatibil cu soluția Ringer lactat. După reconstituire, se poate păstra timp de 24 de ore la temperatura camerei sau timp de 7 zile la frigider.

**Ajustați în funcție de funcția renală.** DR între 20 și 40 ml/min: 70% din doză, interval de 6 ore; DR < 20 ml/min: 70% din doză, interval de 8 ore.

**Terapie de substituție în dializă (adulți).** Se administrează 2,25 g la fiecare 8 ore și se administrează o doză suplimentară de 0,75 g după fiecare sesiune de hemodializă.

**Reacții adverse:** Greață, vărsături, diaree, hipertensiune arterială, insomnie, cefalee, agitație, febră, amețeli, vertij, erupții cutanate , prurit, colită pseudomembranoasă, bronhospasm. Se pot observa eozinofilie, neutropenie, creșterea timpului de protrombină, test Coombs fals pozitiv, modificări ale enzimelor hepatice și creșterea creatininei.

**Interacțiuni.** Tetraciclinele pot reduce efectul piperacilinei. Aminoglicozidele inactivează piperacilina *in vitro* . Trebuie evitată utilizarea ambelor medicamente în același recipient.

**Sarcina și alăptarea.** Factorul de risc B. Alăptarea poate provoca diaree și candidoză la copil.

**Notă:** Fiecare gram de piperacilină conține 2,35 mEq de sodiu.

## PIPERAZINĂ

**Clasă:** antihelmintic.

**Prezentare.** Suspensie cu 130 mg/ml.

**Spectru.** *Ascaris lumbricoides* și *Enterobius vermiculares.*

**UTILIZĂRI principale.** Ascarioză (în special în obstrucția intestinală cauzată de un bolus de *Ascaris lumbricoides)* și oxiuri/enterobioză.

**Doze uzuale.** *Ascarioză:* 75 mg/kg (până la 3,5 g), la fiecare 24 de ore, timp de 2 zile; se repetă după 2 săptămâni. În cazul ocluziei în bolus a *Ascaris lumbricoides,* se administrează un laxativ la 2 ore după utilizarea piperazinei. *Infecție cu oxiuri:* 65 mg/kg (până la 2,5 g), la fiecare 24 de ore, timp de 7 zile, repetând după 2 săptămâni.

**Ajustarea funcției renale și a substituției în dializă:** Nu este disponibilă.

**Reacții adverse. Tulburări neurologice** tranzitorii , urticarie, tulburări gastrointestinale și, rareori, exacerbarea epilepsiei, tulburări de vedere, ataxie și hipotonie.

**Interacțiuni.** Indisponibil.

**Sarcină și alăptare.** Sigur în timpul sarcinii și alăptării.

**Observații:** Contraindicat la pacienții cu antecedente de epilepsie. Deoarece se excretă pe cale renală, poate apărea nefrotoxicitate la pacienții cu disfuncție renală.

## Pirazinamidă

**Clasa:** tuberculostatice.

**Prezentări.** Nu este de vânzare, este distribuit doar de către unitățile sanitare ale Departamentului de Sănătate. *Pirazinamidă:* comprimate 500 mg, suspensie 150 mg/5 ml.

**Spectru.** Activ împotriva *Mycobacterium tuberculosis.* Este bactericid *in vitro,* acționând în principal asupra bacililor care se reproduc lent în mediul acid din interiorul macrofagelor, unde alte medicamente tuberculostatice nu acționează adecvat. Dacă este utilizat ca medicament singular, dezvoltă rapid rezistență.

**UTILIZĂRI principale.** Tratamentul tuberculozei ca schemă de primă linie, asociată cu rifampicină (R) și izoniazidă (H) în schema RHZ sau ca schemă de a doua linie, asociată cu streptomicină (S), etionamidă (E) și etambutol (M) în schema SEMZ.

**Doze uzuale:** 20 până la 35 mg/kg pe zi, într-o singură priză; doza maximă de 2 g pe zi. Dozele de 15 până la 30 mg/kg pe zi sunt mai sigure. *Când greutatea < 45 kg:* utilizați doza minimă.

**Ajustarea funcției renale (adulți)**

| DCE (mL/min) | > 50 | 10-50 | < 10 |
|---|---|---|---|
| Interval (h) | 24 | 24 | 48/72 |

**Terapie de substituție în timpul dializei (adulți).** Doză de 500 mg după hemodializă.

**Reacții adverse.** Hepatotoxicitatea este cel mai frecvent și mai grav efect advers. Când se administrează o doză de 40 până la 50 mg/kg, semnele și simptomele bolii hepatice

apar la 15% dintre pacienți, icter la 2 până la 3% și deces prin necroză hepatică în cazuri rare. Transaminazele crescute reprezintă cea mai timpurie anomalie. Toți pacienții tratați cu pirazinamidă trebuie să aibă funcția hepatică monitorizată înainte de administrare și la intervale regulate pe parcursul perioadei de tratament. Dacă există dovezi de afectare hepatică semnificativă, utilizarea acesteia trebuie întreruptă. Pirazinamida nu trebuie administrată persoanelor cu orice grad de disfuncție hepatică, decât dacă este absolut inevitabilă. Medicamentul inhibă excreția de urat, rezultând hiperuricemie la aproape toți pacienții. Au apărut episoade acute de gută. Alte efecte observate sunt artralgie, anorexie, greață, vărsături, disurie, stare generală de rău și febră.

**Interacțiuni.** Informații indisponibile.

**Sarcină și alăptare.** Nu sunt disponibile studii, dar este potențial teratogen.

**Observații:** Atinge concentrații bune în LCR. Mecanismul de acțiune al medicamentului este necunoscut.

## PIRIMETAMINĂ

**Clasă:** antiparazitar.

**Prezentare.** Comprimate conținând 25 mg.

**Spectru.** În asociere cu sulfonamide: *Plasmodium sp, Toxoplasma gondii, Pneumocystis carinii* și *Isospora belli.*

**Utilizări principale:** Toxoplasmoză (asociată cu sulfonamide).

**Doze uzuale.** *Toxoplasmoză (în* combinație cu sulfadiazină): nou-născuți și sugari: doză inițială de 2 mg/kg/zi la fiecare 12 ore timp de 2 zile; apoi 1 mg/kg/zi timp de 6 luni; după aceea, 1 mg/kg de 3 ori/săptămână timp de încă 6 luni. Se administrează acid folinic, 5 până la 10 mg, de 3 ori/săptămână pentru a preveni toxicitatea hematologică. Copii: 2 mg/kg/zi la fiecare 12 ore timp de 3 zile, urmat de 1 mg/kg/zi (maxim 25 mg) în 2 doze zilnice timp de 4 săptămâni, cu acid folinic, 5 până la 10 mg, de 3 ori/săptămână. *Profilaxia recurenței toxoplasmozei:* peste vârsta de o lună: 1 mg/kg/zi în combinație cu sulfadiazină sau clindamicină, plus acid folinic, 5 mg, la fiecare 3 zile. Adulți: *Toxoplasmoză:* 25 mg zilnic, oral, timp de 3 până la 4 săptămâni, în combinație cu sulfadiazină, 2 până la 6 g zilnic, divizate la fiecare 6 ore, timp de 3 până la 4 săptămâni. *Toxoplasmoză cerebrală în SIDA:* Pirimetamină, doză de încărcare de 200 mg, urmată de 50 până la 100 mg oral la fiecare 24 de ore, în combinație cu sulfadiazină, 1 până la 2 g oral, divizate la fiecare 6 ore, pe viață. După 3 până la 8 săptămâni, doza de pirimetamină poate fi redusă la 25 mg o dată pe zi. *Profilaxia pneumoniei cu Pneumocystis:* 50 până la 75 mg/săptămână în combinație cu dapsonă plus acid folinic, 25 mg o dată pe săptămână.

**Ajustarea în funcție de funcția renală:** Nu este disponibilă.

**Terapia de substituție în timpul dializei:** Nu este disponibilă.

**Reacții adverse:** Discrazii sanguine, deficit de acid folic și, rareori, erupții cutanate, vărsături, convulsii, șoc, eozinofilie pulmonară.

**Interacțiuni.** Hepatotoxicitate ușoară în cazul utilizării concomitente de lorazepam. Utilizarea concomitentă a altor medicamente care scad concentrația de acid folic (sulforamide, trimetoprim) crește riscul de supresie a măduvei osoase.

**Sarcină și alăptare.** Contraindicat în primele 4 luni de sarcină; categoria de risc C. Se excretă în laptele matern. Probabil sigur în timpul alăptării.

**Observații.** În toxoplasmoza oculară se recomandă utilizarea concomitentă de corticosteroizi. În caz de alergie la sulfamide, acestea se înlocuiesc în tratamentul toxoplasmozei cerebrale cu clindamicină, 450 până la 600 mg oral sau 600 mg intravenos, la fiecare 6 ore, în tratamentul fazei acute și 300 mg oral la fiecare 6 ore, în supresie.

## POLIMIXINĂ B

**Clasă:** Antibiotic peptidic, polimixină.

**Prezentări.** Flacon conținând 500.000 unități (50 mg).

**Spectru bactericid. Eficient** *împotriva Enterobacterium, Klebsiella, Escherichia, Salmonella, Shigella, Haemophilus, Pasteurella, Vibrio, Pseudomonas aeruginosa* și *Acinetobacter.* Nu este eficient împotriva *Proteus, Serratia, Neisseria* și *Brucella.*

**Utilizări principale:** Infecții severe cauzate de bacterii rezistente la alternative mai puțin toxice. A fost utilizat în principal pentru infecțiile cauzate de *Pseudomonas aeruginosa* și *Acinetobacter* rezistent la toate alternativele disponibile. De asemenea, este utilizat pe cale inhalatorie pentru gestionarea pacienților cu fibroză chistică colonizați de *Pseudomonas aeruginosa.*

**Doze uzuale.** *Sugari sub doi ani:* i.m.: 25.000 până la 40.000 U/kg/zi, la fiecare 6 ore; i.v.: 15.000 până la 45.000 U/kg/zi, prin perfuzie continuă sau la fiecare 12 ore. Intratecal: 20.000 U/zi timp de 3 până la 4 zile sau 25.000 U în zile alternative, continuând cu 25.000 U în zile alternative, până la 2 săptămâni după ce culturile din lichidul cefalorahidian devin negative. *Copii > doi ani și adulți:* i.m.: 25.000 până la 30.000 U/kg/zi, la fiecare 6 ore. i.v.: 15.000 până la 25.000 U/kg/zi, la fiecare 12 ore sau prin perfuzie continuă; Doza zilnică maximă de 2 milioane U. Intratecal: 50.000 U, o dată pe zi, timp de 3 până la 4 zile, apoi schimbând în zile alternative până la 2 săptămâni după culturile negative. Inhalare: 20.000 până la 25.000 U/kg/zi, la fiecare 6 ore; concentrația finală nu trebuie să depășească 100.000 U/ml.

**Stabilitate.** A se proteja de lumină. Soluția diluată poate fi păstrată la frigider până la 72 de ore.

**Incompatibilități.** Incompatibil cu calciu, magneziu, cefalotină, cloramfenicol, heparină și peniciline. Inactivat de soluții acide sau alcaline.

**Mod de administrare.** Administrarea intramusculară este foarte dureroasă și trebuie evitată ori de câte ori este posibil. Dacă este necesar, utilizați o concentrație de 250.000 U/ml. IV: Perfuzați lent (60 până la 90 de minute) sau prin perfuzie continuă, la o concentrație finală de 1.000 până la 1.667 U/ml în glucoză 5%. Intratecal: reconstituiți flaconul cu 10 ml de soluție salină fiziologică.

**Ajustați în funcție de funcția renală.** DR 5 până la 20 ml/min: 50% din doza zilnică, divizată la fiecare 12 ore; DR < 5 ml/min: 15% din doza zilnică, divizată la fiecare 12 ore.

**Terapie de substituție în timpul dializei.** Nu este dializabilă.

**Reacții adverse.** Neurotoxic și nefrotoxic. Poate provoca înroșirea feței, somnolență, ataxie, febră, amețeli, erupții cutanate, hipocalcemie, hiponatremie, hipokaliemie, hipocloremie, durere la locul injectării, flebită și tromboflebită, bloc neuromuscular, parestezii, diplopie, hematurie, proteinurie, insuficiență renală, stop respirator și reacții de

hipersensibilitate.

**Interacțiuni.** Agenții blocanți neuromusculari, anestezicele, aminoglicozidele și colistina cresc riscul de blocare neuromusculară.

**Sarcina și alăptare.** Categoria B în timpul sarcinii. Nu există informații privind alăptarea.

**Notă:** Pătrunde slab în sistemul nervos central, chiar și cu meningele.

inflamat.

## PRAZICANTEL

**Clasă:** antiparazitar.

**Prezentări.** Comprimate care conțin 150 sau 500 mg.

**Spectru.** Activ împotriva cestodelor și trematodelor, cum ar fi *Schistosoma* sp, *Fasciola hepatica, Paragonimius sp, Taenia solium, Taenia saginata* și *Hymenolepis nana.*

**Utilizări principale:** Taeniază, cisticercoză (inclusiv neurocisticercoză), schistosomioză și fascioliază.

**Doze uzuale.** *Schistosomiază (S.* mansoni): 40 până la 75 mg/kg zilnic, oral, divizate la fiecare 12 ore, timp de 1 zi; *teniază:* 10 până la 20 mg/kg, doză unică; *cisticercoză:* 50 până la 60 mg/kg zilnic, divizate la fiecare 8 ore, timp de 14 zile. La pacienții cu numeroase chisturi, corticosteroizii pot fi utili pentru reducerea răspunsului inflamator. În neurocisticercoză, se administrează dexametazonă **înainte de** începerea tratamentului cu praziquantel.

**Ajustarea funcției renale.** Nu este necesară.

**Terapie de substituție în timpul dializei.** Nu este necesară.

**Reacții adverse:** Greață, vărsături, amețeli, dureri abdominale, cefalee, urticarie. În tratamentul neurocisticercozei pot apărea creșterea presiunii intracraniene și edem cerebral, din cauza răspunsului inflamator declanșat.

**Interacțiuni.** Cimetidina, ketoconazolul și miconazolul induc creșterea nivelurilor serice de praziquantel. Fenitoina și carbamazepina cresc metabolismul și pot reduce eficacitatea praziquantelului.

**Sarcina și alăptare.** Categoria de risc B în timpul sarcinii. Nu alăptați până la 3 zile după utilizare, deoarece apare în laptele matern la o concentrație de aproximativ 25% din nivelul seric.

**Notă:** Nu se utilizează în cisticercoza oculară.

## PRIMAQUINA

**Clasă:** antiparazitar.

**Prezentare.** Comprimate conținând 15 mg. Furnizate de Departamentul de Sănătate al Statului.

**Spectru.** Forme exoeritrocitare de *Plasmodium vivax* și *Plasmodium ovale* în ficat.

**Utilizări principale.** Tratamentul radical al malariei cauzate de *P. vivax și P. povale.* Ca adjuvant la tratamentul supresor cu clorochină sau alte opțiuni. În combinație cu clindamicină ca tratament alternativ pentru pneumocistoză.

**Doze uzuale:** 0,3 mg/kg/zi timp de 14 zile (malarie) sau 21 de zile (pneumocistoză). Adulți: 15 mg/zi timp de 14 zile (malarie) sau 21 de zile (pneumocistoză).

**Ajustarea funcției renale și a substituției renale în timpul dializei.** Nu este disponibil în literatura consultată. Medicamentul este excretat predominant prin rinichi.

**Reacții adverse.** Crampe abdominale, dureri epigastrice, greață, anemie, ciroză (methemoglobinemie), leucocitoză, hemoliză la pacienții cu deficit de G6PD și, rareori, hipertensiune arterială și aritmii.

**Interacțiuni.** Nu sunt disponibile în literatura consultată.

**Sarcină și alăptare.** Categoria de risc C în timpul sarcinii. Atinge concentrații semnificative în laptele matern.

## CHININĂ

**Clasă:** antimalaric.

**Prezentări.** *Clorhidrat:* fiole conținând 500 mg. *Chinină:* fiole conținând 600 mg; comprimate conținând 500 mg. Furnizat de Departamentul de Sănătate al Statului.

**Spectru.** Acționează asupra stadiului sanguin asexuat al *Plasmodium sp* (toate formele) și asupra babesiozei.

**Utilizări principale.** Malaria cauzată de *P. falciparum* rezistent la tratamentul inițial cu clorochină.

**Doze uzuale.** *Malarie rezistentă la clorochină:* 30 mg/kg/zi, la fiecare 8 ore, în asociere cu un alt agent, timp de 3 până la 7 zile (maxim 2 g/zi). *Babesioză:* 25 mg/kg/zi, în 3 doze, timp de 7 zile (maxim 2 g/zi). Adulți: *Malarie severă:* doză de încărcare de 20 mg/kg, urmată de doze de 10 mg/kg, intravenos, la fiecare 8 ore (maxim 2 g/zi), până când este disponibilă administrarea orală. *Tratament oral:* sulfat de chinină, 650 mg, po, la fiecare 8 ore, timp de 3 până la 10 zile, asociat cu doxiciclină, 200 mg zilnic, timp de 5 zile, clindamicină (900 mg, la fiecare 8 ore, timp de 3 zile) sau tetraciclină (250 mg, po, la fiecare 6 ore, timp de 7 zile).

**Stabilitate.** În timpul depozitării, fiolele trebuie ferite de lumină.

**Incompatibilități.** Nu amestecați cu alte medicamente.

**Mod de administrare.** Se administrează intramuscular sau prin perfuzie intravenoasă, diluând fiolele în soluție salină fiziologică sau soluție de glucoză și observând o concentrație finală de 1 până la 3 mg de chinină per ml de soluție. Se perfuzează timp de 240 de minute. Nu se administrează prin injecție intravenoasă directă.

**Ajustarea funcției renale (adulți).**

| | | | |
|---|---|---|---|
| DCE (mL/min) | > 50 | 10-50 | < 10 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Interval (h) | 8 | 8/12 | 24 |

**Terapie de substituție în timpul dializei.** Nu este necesară.

**Reacții adverse.** Cinchonism (tinitus, cefalee, greață, dureri abdominale, tulburări de vedere), anemie hemolitică, alte discrazii sanguine, fotosensibilitate, hipoglicemie, aritmii, hipotensiune arterială, febră și, rareori, orbire, moarte subită în caz de injectare rapidă, hipoprotrombinemie.

**Interacțiuni.** Poate exista antagonism cu clorochina.

**Sarcină și alăptare.** Contraindicat, cu excepția cazului în care este necesar pentru a salva viața femeii însărcinate.

## RIBAVIRINĂ

**Clasă:** antivirală.

**Prezentări.** Capsule conținând 250 mg; fiole conținând 100 mg (pentru injecție); pulbere liofilizată pentru inhalare conținând 6 g.

**Spectru și utilizări principale.** Spectru larg de activitate *in vitro,* dar cu activitate terapeutică limitată. Util împotriva hepatitei C și a virusurilor febrei Lassa (și a altor febre hemoragice). Îndoielnic împotriva adenovirusului și a gripei A și B, dar poate fi încercat în infecții severe cauzate de acești agenți. Infecții virale severe

Virusul sincițial respirator (VSR), în special la pacienții imunocompromiși și la cei cu boli cardiace cronice și boli pulmonare.

**Doze uzuale.** Inhalare (VRS, gripă A și B, adenovirus): administrare prin nebulizare continuă timp de 12 până la 18 ore, timp de 3 până la 7 zile, utilizând un nebulizator cu particule mici. Alternativ, se administrează 6 g diluat în 100 ml pe o perioadă de timp.
2 ore, de 3 ori pe zi (nu poate fi utilizat la pacienții cu ventilație mecanică, deoarece poate obstrucționa circuitele). Copii cu vârsta de la trei ani, hepatită cronică C: 25 până la 26 kg: 250 mg, de 2 ori/zi; 37 până la 49 kg: 250 mg dimineața, 500 mg seara; 50 până la 61 kg: 500 mg, de 2 ori/zi; peste 61 kg, vezi dozele pentru adulți. Adulți: nebulizare continuă timp de
3 Timp de 7 zile. Alternativ, se administrează 6 g diluați în 100 ml timp de 2 ore, de 3 ori pe zi (nu se poate utiliza la pacienții ventilați mecanic, deoarece poate obstrucționa circuitele). Hepatita C: sub 75 kg: 500 mg, de 2 ori/zi; peste 75 kg: 1,2 50 mg/zi, în 2 administrări.

**Ajustați doza în funcție de funcția renală.** Nu se recomandă administrarea orală dacă DR <10 ml/minut.

**Terapia de substituție în timpul dializei:** Nu este necesară.

**Reacții adverse:** Anemie, erupții cutanate, disconfort intestinal, cefalee, insomnie, letargie. Reacții adverse la inhalare: bronhospasm, cefalee, anemie, conjunctivită.

**Interacțiuni.** Poate antagoniza efectul zidovudinei și stavudinei împotriva HIV. Sinergic cu interferonul împotriva hepatitei C.

**Sarcina și alăptare.** Risc X în timpul sarcinii. Evitați utilizarea în timpul alăptării.

## RIFAMICINĂ

**Clasă:** ri fami ciñas.

**Prezentări.** Fiole conținând 75 sau 150 mg (im); fiole conținând 500 mg rifampicină SV (administrare intravenoasă).

**Spectru.** Activitate bună împotriva *S. pneumoniae și Streptococcus* sp, precum și împotriva *Staphylococcus* sp. Activ împotriva *Mycobacterium tuberculosis*. Nu are activitate bună împotriva *Enterococcus sp* , *Clostridium sp* și bacteriilor gram-negative.

**Utilizări principale.** Alternativă parenterală pentru pacienții care nu pot utiliza rifampicina oral sau enteral (în principal în tuberculoză și ca medicament adjuvant în infecțiile statococice care nu răspund la tratamentul obișnuit). Inadecvat pentru tratamentul meningitei (penetrare slabă în lichidul cefalorahidian).

**Doze uzuale:** 10 până la 30 mg/kg zilnic, intravenos, divizate la fiecare 8 sau 12 ore.

**Stabilitate:** Soluția perfuzabilă intravenoasă este stabilă până la 24 de ore la temperatura camerei după diluare.

**Incompatibilități.** Soluții acide (aminoacizi, derivați de tetraciclină și etionamidă și heparină).

**Mod de administrare:** Perfuzie intramusculară sau intravenoasă. Forma disponibilă pentru perfuzie intravenoasă se prezintă în fiole de 10 ml, care trebuie diluate în soluție salină fiziologică sau soluție de glucoză, respectând o concentrație finală de 1 până la 5 mg/ml. Se administrează prin perfuzare timp de 30 până la 180 de minute.

**Ajustarea în funcție de funcția renală.** Datele nu sunt disponibile. Este puțin probabil ca ajustările să fie necesare sau sunt necesare doar atunci când nivelurile funcției renale sunt foarte scăzute, deoarece principala cale de excreție este biliară.

**Terapie de substituție în dializă.** Informații nu sunt disponibile.

**Reacții adverse.** În general, bine tolerat. Poate apărea hipersensibilitate, cu erupții cutanate și, rareori, edem glotic și anafilaxie. Pot apărea tulburări gastrointestinale, cum ar fi greață, vărsături, diaree și hepatotoxicitate (creșterea transaminazelor și hiperbilirubinemie). Medicamentul poate colora pielea, urina, lacrimile (și lentilele de contact) și mucoasele în portocaliu sau roșu-portocaliu.

**Interacțiuni.** Au fost raportate modificări ale metabolismului anticoagulantelor, agenților hipoglicemianti orali, digitalicelor și contraceptivelor orale.

**Sarcină și alăptare.** Nu sunt disponibile informații; evitați utilizarea.

**Observații:** Spre deosebire de rifampicină, aceasta nu pătrunde bine în SNC. Nu trebuie utilizată singură în tratamentul infecțiilor bacteriene, în special al infecțiilor statococice, deoarece rezistența se dezvoltă rapid în această situație. Utilizarea topică este contraindicată din cauza lipsei studiilor adecvate, a selectării germenilor rezistenți și a riscului de reacții adverse.

## Rifampicină

**Clasa:** rifamicine, antibacteriene și tuberculostatice.

**Prezentări:** Capsule conținând 300 mg; suspensie conținând 100 mg/5 ml; picături orale conținând 150 mg/ml.

**Spectru.** Inhibă aproape toate tulpinile de *Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium kansasii, Mycobacterium marinum, Mycobacterium scrofalaceum și Mycobacterium intracellulare* , precum și unele tulpini de *Mycobacterium avium.* Mycobacterium *fortuitum* este rezistent. Activ împotriva *Neisseria meningitidis, Staphylococcus aureus și Haemophilus influenzae.* Inhibă bacteriile Gram-negative, cum ar fi *Escherichia coli, Pseudomonas sp.,* Proteus indol-pozitiv și indol-negativ, *Acinetobacter sp.* și *Klebsiella* sp. De asemenea, este eficient împotriva *Legionella* sp., cocilor Gram-negativi și *Chlamydia* sp.

**UTILIZĂRI principale.** În regiunea noastră, principala utilizare este în tratamentul tuberculozei, asociată cu izoniazidă (H) și pirazinamidă (Z), în regimul RHZ. Poate fi utilizat, în combinație cu alte medicamente active, în tratamentul infecțiilor cu *Staphylococcus sp.* Se utilizează în profilaxia infecției meningococice și a meningitei cauzate de *Haemophilus influenzae.*

**Doze uzuale:** 10 până la 20 mg/kg pe zi, într-o singură doză zilnică, maxim 600 mg pe zi. Când este utilizat pentru tratamentul meningitei tuberculoase, poate fi administrat în doze de până la 900 până la 1200 mg pe zi. Pentru profilaxia bolii meningococice, se utilizează 600 mg la fiecare 12 ore sau 20 mg/kg pe zi timp de 2 zile, iar pentru profilaxia meningitei cauzate de *Haemophilus sp.,* 20 mg/kg pe zi timp de 4 zile.

**Mod de administrare.** Se administrează oral. Aspirina poate întârzia absorbția rifampicinei și, dacă este utilizată, trebuie administrată la intervale de 8 până la 12 ore. Se recomandă să nu se utilizeze cu alimente, din cauza eliminării mai mari a medicamentului prin intestin atunci când este ingerat cu alimente. Se administrează cu 1 oră înainte sau 2 ore după mese.

**Ajustarea funcției renale:** Nu este necesară.

**Terapia de substituție în timpul dializei:** Nu este necesară.

**Reacții adverse.** În general, bine tolerate. Colorează fluidele corporale (urină, salivă, lacrimi, fecale, transpirație) și lentilele de contact moi în portocaliu sau roșu. Hepatotoxicitate severă sau tranzitorie, în special în prezența unei boli hepatice preexistente, a utilizării de izoniazidă și a consumului de alcool. Greață, vărsături, diaree, crampe și sindrom hepatorenal. Anemie hemolitică, trombocitopenie și leucopenie. Necroză tubulară acută, nefrită interstițială, proteinurie cu lanțuri ușoare (lambda), frisoane, febră, mialgie, artralgie, eozinofilie. Oboseală, somnolență, cefalee, amețeli, confuzie, ataxie, agitație, hipoestezie generalizată, durere la nivelul extremităților și slăbiciune musculară. Febră, prurit, exantem, urticarie, diverse tipuri de erupții cutanate, hipersensibilitate la gură și limbă. Poate apărea insuficiență adrenală din cauza metabolismului accelerat al corticosteroizilor.

**Interacțiuni.** Contraceptivele orale au un efect diminuat, putând apărea sângerări vaginale și sarcină. Poate precipita sindromul de sevraj la pacientele care utilizează metadonă prin accelerarea metabolismului acesteia. Cumarinele, sulfonilureele, digoxina, verapamilul, ciclosporina, corticosteroizii, teofilina, barbituricele, halotanul, fluconazolul, ketoconazolul, chinidina, propranololul, metoprololul și clofibratul au un efect diminuat. Imidazolii au un efect diminuat și, la rândul lor, scad efectul rifampicinei. Acidul aminosalicilic întârzie absorbția rifampicinei. Rifampicina accelerează considerabil metabolismul antiretroviralelor inhibitoare de protează, iar utilizarea lor combinată este

contraindicată. De asemenea, este contraindicată la pacientele care utilizează voriconazol.

**Sarcină și alăptare.** Poate fi utilizat în timpul sarcinii; categoria de risc C. Probabil sigur în timpul alăptării.

## RITONAVIR (RTV)

**Clasă:** inhibitor de protează antiretroviral.

**Prezentări:** capsule a 100 mg; soluție orală cu 80 mg/ml.

**Spectru.** Împotriva HIV.

**Doze uzuale.** *Nou-născuți:* doză necunoscută. *Copii cu vârsta de până la 12 ani:* doză inițială de 250 mg/m² / doză, de două ori pe zi; creștere cu 50 mg/m² / doză la fiecare 3 zile până la 400 mg/m² / doză, de două ori pe zi. Doză maximă: 600 mg, de două ori pe zi. *Adolescenți și adulți:* 600 mg, de două ori pe zi, de preferință pe stomacul plin; doza, atunci când este utilizată împreună cu alți inhibitori de proteză (IP), variază de la 100 la 400 mg, de două ori pe zi; siropul este mai bine tolerat atunci când este amestecat cu iaurt sau miere sau când este ingerat după alimente bogate în amidon.

**Stabilitate.** A se păstra capsulele la frigider. Soluția orală este stabilă timp de 30 de zile la temperatura camerei. A se proteja de lumină.

**Ajustarea funcției renale:** Nu este necesară.

**Terapie de substituție în dializă.** Datele nu sunt disponibile.

**Reacții adverse.** Intoleranța gastrointestinală este frecventă, cu greață, vărsături, stare generală de rău , simptome de reflux și diaree (de la 30 de minute până la 2 ore după ingestie); uneori pot apărea parestezii periorale și ale extremităților; în altele, există distorsiuni ale gustului; aceste modificări fac ca RTV să fie cel mai respins IP atunci când este utilizat în doză completă; este, de asemenea, cel mai adesea asociat cu creșterea trigliceridelor; la doze mai mici, este mai bine tolerat. Reacții adverse metabolice, cum ar fi hiperglicemia, hipercolesterolemia, exacerbarea diabetului, redistribuirea și acumularea de grăsime corporală.

**Interacțiuni.** DDI scade absorbția RTV; dacă persoana utilizează DDI, este de preferință să existe o pauză de cel puțin 1 oră (2 ore este chiar mai bine); RTV este un inhibitor al CYP-450 (cel mai puternic); utilizarea alcaloizilor din ergot, antiaritmicelor, cisapridei, terfenadinei și astemizolului, analgezicelor (meperidină, piroxicam și propoxifen), hipnotic-sedativelor (alprazolam, clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam, triazolam și zolpidem), medicamentelor psihotrope (bupropionă, clozapină sau pimozidă), simvastatinei, lovastatinei, rifampicinei și rifabutinei este contraindicată din cauza riscului de toxicitate al acestora; utilizați sildenafil cu extremă precauție, deoarece RTV îi crește nivelurile serice (risc de evenimente cardiovasculare); crește considerabil nivelurile serice de claritromicină; utilizarea concomitentă cu fluoxetină poate duce la sindrom serotoninergic; Scade nivelurile de teofilină (monitorizarea concentrației), contraceptive hormonale (trebuie utilizate și alte metode contraceptive); crește nivelurile de desipramină cu 145% (trebuie luată în considerare reducerea dozei); crește nivelurile serice de cumarină (monitorizarea atentă a PT); poate crește sau scădea concentrația de digoxină (monitorizarea nivelurilor serice); anticonvulsivantele (carbamazepină, fenitoină și fenobarbital) și dexametazona cresc *clearance-ul RTV* (nivelurile serice ale anticonvulsivantelor trebuie monitorizate, deoarece RTV interferează cu metabolismul acestora); se poate utiliza blocarea CYP-450 pentru a spori efectul.

Utilizarea dozelor mici de RTV în combinație cu doze mici de SQV, IDV sau NLF.

**Sarcina și alăptare.** Categoria de risc B în timpul sarcinii. Nu alăptați.

**Observații.** Datorită eficienței sale scăzute atunci când este utilizat în doză completă și a inhibării puternice a CYP-450, RTV poate fi rezervat ca medicament adjuvant în schemele terapeutice care implică mai mult de trei medicamente (viremie plasmatică extrem de ridicată) sau în scheme terapeutice de linia a doua, de preferință și în combinație cu alți IP, unde poate fi utilizat în doze mai mici (100 până la 200 mg, de două ori pe zi); în caz de eșec terapeutic, ceilalți reprezentanți ai clasei vor fi probabil ineficienți, deoarece induce rezistență încrucișată cu alți IP.

## ROXITROMICINĂ

**Clasa:** macrolide.

**Prezentări.** Comprimate conținând 150 mg sau 300 mg; comprimate solubile conținând 50 mg.

**Spectru.** Activ împotriva cocilor Gram-pozitivi, *Neisseria* sp., bacteriilor anaerobe Gram-negative (cu excepția *Bacteroides fragilis).* De asemenea, activ împotriva *Campylobacter* sp., *Legionella* sp. , *Mycoplasma* sp., *Chlamydia* sp., *M. catarrhalis* și *B. pertussis.* Prezintă activitate împotriva *Isospora belli.* Prezintă o bună activitate *in vitro* împotriva micobacteriilor atipice, care trebuie confirmată clinic.

**UTILIZĂRI principale.** Pneumonie, infecții ale pielii, infecții ale tractului respirator superior, uretrita non-gonococică. Există rapoarte anecdotice despre rezultate bune în tratamentul diareei cauzate de *Cryptosporidium* la pacienții cu SIDA.

**Doze uzuale:** 5 mg/kg zilnic, la fiecare 12 ore; adulți: 150 mg oral la fiecare 12 ore sau 300 mg o dată pe zi.

**Stabilitate.** A se păstra produsul în ambalajul original, ferit de lumină și căldură excesivă.

**Mod de administrare:** Se administrează înainte de mese.

**Ajustarea funcției renale:** Nu este necesară.

**Terapie de substituție în dializă.** Datele nu sunt disponibile.

**Reacții adverse:** Hipersensibilitate, greață, vărsături, durere epigastrică, diaree, creșterea transaminazelor, care rareori poate evolua spre hepatită colestatică. În general, medicamentul este foarte bine tolerat.

**Interacțiuni.** Derivați de ergot - ergotism; bromocriptina și ciclosporina au crescut nivelurile serice.

**Sarcină și alăptare.** Nu există studii controlate privind utilizarea sa.

## SAQUINAVIR (SQV)

**Clasă:** inhibitor de protează antiretroviral.

**Forme de prezentare.** Capsule gelatinoase tari sau moi, ambele a câte 200 mg.

**Spectru.** Împotriva HIV.

**Utilizare principală:** infecția cu HIV.

**Doze uzuale.** Doza pediatrică nu este definită; în studiile clinice, 50 mg/kg/doză, în 3 administrări. Pacienți cu vârsta de 18 ani și peste: capsule gelatinoase moi, 1200 mg de trei ori pe zi sau 1600 mg de două ori pe zi, de preferință pe stomacul plin; atunci când este utilizat în combinație cu RTV, o doză de 400 mg saquinavir plus 400 mg ritonavir de două ori pe zi sau 1000 mg saquinavir plus 100 mg ritonavir de două ori pe zi, în orice formă de prezentare.

**Ajustarea funcției renale:** Nu este necesară.

**Terapie de substituție în dializă.** Datele nu sunt disponibile.

**Reacții adverse.** Intoleranța gastrointestinală este frecventă, însoțită de greață, disconfort abdominal, diaree și erupții cutanate; poate provoca fotosensibilitate; ocazional există o creștere a enzimelor hepatice (de obicei tranzitorie). Reacțiile adverse metabolice includ hiperglicemie, hipertrigliceridemie, hipercolesterolemie, exacerbarea diabetului, redistribuirea și acumularea de grăsime corporală.

**Interacțiuni.** Funcționează ca inhibitor al CYP-450 (cel mai slab din clasa sa); utilizarea alcaloizilor din ergot, antiaritmicelor, cisapridei, terfenadinei și astemizolului, midazolamului și triazolamului nu este recomandată din cauza riscului de toxicitate al acestora; poate crește concentrația blocantelor canalelor de calciu, sildenafilului, lovastatinei, simvastatinei, atorvastatinei, dapsonei și clindamicinei (se recomandă prudență la administrarea concomitentă); rifampicina (cu 80%) și rifabutina (cu 40%) scad semnificativ nivelul seric al SQV; NVP scade concentrația de SQV cu 25%); anticonvulsivantele (carbamazepină, fenitoină și fenobarbital) și dexametazona cresc clearance -*ul* SQV; Pe de altă parte, nivelurile serice ale SQV sunt crescute de RTV și NLF, care pot fi utilizate în combinație; ketoconazolul crește nivelurile SQV.

**Sarcină și alăptare.** Categoria B pentru sarcină; date nu sunt disponibile pentru alăptare.

**Note:** Forma de capsulă tare trebuie utilizată numai în combinație cu RTV; SQV prezentat sub formă de capsule gelatinoase moi poate fi utilizat în orice situație; poate fi utilizat ca medicament adjuvant în scheme terapeutice care implică mai mult de trei medicamente, împreună cu RTV sau NFV, sau în scheme terapeutice de linia a doua (de asemenea, cu RTV); rezistența la SQV implică aproape întotdeauna rezistență la NLF și mutații care pot fi precursori ai altora care conferă rezistență altor reprezentanți ai clasei.

## SECNIDAZOL

**Clasa:** 5-nitroimidazoli.

**Prezentări.** Comprimate a 500 mg sau 1000 mg; soluție 450 mg/15 ml sau 900 mg/30 ml.

**Spectru.** Activ împotriva bacteriilor anaerobe în general. De asemenea, prezintă activitate împotriva *Entamoeba histolytica, Giardia lamblia, Trichomonas vaginalis și Gardnerella vaginalis.*

**UTILIZĂRI principale.** Infecții anaerobe, amebiază, giardiază, trichomoniază și vaginită cauzate de *G. vaginalis.*

**Doze uzuale.** *Giardioză:* doză unică de 30 mg/kg; *amebiază:* 30 mg/kg/zi, la fiecare 24 de ore, timp de 5 până la 7 zile. Adulți: *amebiază intestinală și giardioză:* 2 g, PO, doză unică. *Amebiază hepatică:* 500 mg, PO, la fiecare 8 ore, timp de 5 până la 7 zile.

*Trichomoniază:* 2 *g,* PO, doză unică (aceeași doză este recomandată și pentru soț/soție).

**Ajustarea dozelor în funcție de funcția renală.** Informațiile nu sunt disponibile.

**Terapie de substituție în dializă.** Informații nu sunt disponibile.

**Reacții adverse.** Greață, gastralgie, gust metalic, glosită, stomatită, erupții urticariene, leucopenie (reversibilă la întreruperea tratamentului), amețeli, incoordonare, ataxie, parestezii și polineuropatii senzoriomotorii.

**Interacțiuni.** Efectul antabuzei este asociat cu consumul de alcool. Crește efectul anticoagulant al warfarinei și, în combinație cu disulfiram, poate provoca delir și confuzie.

**Sarcina și alăptare.** Trebuie evitat în primul trimestru de sarcină și în timpul alăptării din cauza trecerii prin placentă și laptele matern.

**Observații.** A se evita utilizarea la pacienții cu antecedente de discrazii sanguine și tulburări neurologice. Contraindicat la pacienții cu hipersensibilitate la imidazoli.

## SULFADIAZINĂ

**Clasa:** sulfonamide.

**Prezentări.** Comprimate conținând 500 mg.

**Spectru.** Activ împotriva *H. ducreyi, Nocardias sp, Actinomyces sp, Calymmatobacterium granulomatis* și *Toxoplasma gondii.*

**Utilizări principale:** Nocardioză și toxoplasmoză.

**Doze uzuale.** La sugarii prematuri, poate înlocui bilirubina din albumina plasmatică. *Toxoplasmoză congenitală:* 100 mg/kg/zi la fiecare 12 ore, în combinație cu pirimetamină, 1 mg/kg/zi, și acid folinic, 5 mg la fiecare 3 zile, în primele zile.

Timp de 6 luni, se reduce pirimetamina la 1 mg/kg, de 3 ori pe săptămână, și se schimbă acidul folinic la 10 mg, de 3 ori pe săptămână, timp de încă 6 luni. *Toxoplasmoza la copii:* 120 până la 200 mg/kg/zi, în 4 administrări, plus pirimetamina, 2 mg/kg/zi, la fiecare 12 ore, în primele 3 zile; apoi, 1 mg/kg/zi (maxim 25 mg/zi) cu suplimentare cu acid folinic, 5 până la 10 mg, la fiecare 3 zile, menținând timp de 1 până la 2 săptămâni după rezoluția simptomelor. Adulți: 2 până la 8 g zilnic, oral, la fiecare 6 ore, plus pirimetamina, 25 mg/zi, și acid folinic 5 până la 10 mg, de 3 ori pe săptămână. Pentru tratamentul supresor al toxoplasmozei, se utilizează 1 g la fiecare 12 ore.

**Mod de administrare:** Produsul trebuie administrat cu 1 oră înainte sau 2 ore după mese, sau pe stomacul gol.

**Ajustarea dozelor în funcție de funcția renală.** Datele nu sunt disponibile.

**Terapie de substituție în dializă.** Datele nu sunt disponibile.

**Reacții adverse.** La pacienții deshidratați poate apărea cristalurie, anemie hemolitică (fenomen de sensibilizare, deficit de G6PD), agranulocitoză (reversibilă în majoritatea cazurilor) și anemie aplastică (extrem de rară și probabil datorată unui efect direct asupra măduvei osoase). Hipersensibilitate, cum ar fi eritemul multiform, urticaria, febra, sindromul Stevens-Johnson, sindromul Behçet, fotosensibilitate, reacții pemfigoide și purpurice, exanteme petețiale, morbiliforme și scarlatiforme. Necroză focală sau difuză a

ficatului, care poate progresa spre atrofie gălbuie și deces. Pot apărea anorexie, greață și vărsături de probabilă origine centrală.

**Interacțiuni.** Acțiune sinergică cu trimetoprim. Sulfonamidele potențează acțiunea anticoagulantelor orale, sulfonilureelor și hidantoinei. Acțiunea lor antibacteriană este inhibată de prezența sângelui, puroiului și a produșilor de distrugere a țesuturilor.

**Sarcina și alăptare.** Sulfonamidele traversează bariera placentară și ajung în circulația fetală, atingând concentrații suficiente pentru a provoca efecte antibacteriene și toxice la făt, putând duce la hemoliză dacă este prezent deficitul de G6PD și *la kernicter.* Nu se utilizează la femeile gravide aflate aproape de termen. Risc B. Atinge un nivel în laptele matern corespunzător a 50% din nivelul seric.

**Observații:** Pătrunde bine în pleură și în lichidele sinovial, peritoneal și ocular, atingând 50 până la 80% din concentrația plasmatică. Atinge niveluri ridicate în lichidul cefalorahidian. Beți multă apă sau utilizați bicarbonat pentru a reduce riscul de cristalurie.

## Sulfadoxină + Pirimetamină

**Clasa:** sulfonamide.

**Prezentări.** Comprimate conținând 500 mg sulfadoxină + 25 mg pirimetamină; fiole conținând 500 mg sulfadoxină + 25 mg pirimetamină.

**Spectru.** Activ împotriva *Plasmodium falciparum și Pneumocystis carinii.*

**Utilizări principale:** Tratamentul și profilaxia malariei cauzate de tulpini de *Plasmodium faciparum rezistente la clorochină.*

**Doze uzuale.** La sugarii prematuri, poate înlocui bilirubina din albumina plasmatică. *Febră acută:* administrați o singură doză la sfârșitul tratamentului cu chinină. Copii între 2 și 11 luni: un sfert de comprimat; 1 până la 3 ani: jumătate de comprimat; 4 până la 8 ani: 1 comprimat; 9 până la 14 ani: 2 comprimate; adulți: 3 comprimate. Profilaxie: administrați la debutul bolii febrile în zonele în care este prezent *P. falciparum* rezistent la clorochină : aceleași doze descrise pentru tratament.

**Ajustarea dozelor în funcție de funcția renală.** Informațiile nu sunt disponibile.

**Terapie de substituție în dializă.** Informații nu sunt disponibile.

**Reacții adverse.** La pacienții deshidratați poate apărea cristalurie, anemie aplastică (extrem de rară și probabil datorată unui efect direct asupra măduvei osoase). Eritem multiform, urticarie, febră, sindrom Stevens-Johnson, sindrom Behçet, fotosensibilitate, reacții pemfigoide și purpurice, exanteme petesiale, morbiliforme și scarlatiforme. Necroză focală sau difuză a ficatului, care poate evolua spre atrofie gălbuie și deces. Anorexie, greață și vărsături de probabilă origine centrală.

**Interacțiuni.** Acțiunea antibacteriană este inhibată de prezența sângelui, puroiului și a produșilor de distrugere a țesuturilor. Sulfonamidele potențează acțiunea anticoagulantelor orale, sulfonilureelor și hidantoinei.

**Sarcina și alăptare.** Sulfonamidele traversează bariera placentară și ajung în circulația fetală, atingând concentrații suficiente pentru a provoca efecte antibacteriene și toxice la făt și pot provoca hemoliză dacă este prezent deficitul de G6PD și *kernicter.* Nu se utilizează la femeile gravide aflate aproape de termen. Medicamentul este disponibil în

combinație cu pirimetamină, al cărei potențial teratogen este necunoscut. În laptele matern, atinge niveluri corespunzătoare a 50% din nivelul seric al mamei.

**Note:** Pătrunde bine în pleură, fluide sinoviale, peritoneale, oculare și alte fluide, atingând 50 până la 80% din concentrația plasmatică. A se proteja de lumină.

## SULFAMETOXAZOL + TRIMETOPRIM (COTRIMOXAZOL)

**Clasa:** sulfonamide.

**Prezentări.** Comprimate care conțin sulfametoxazol 400 mg + trimetoprim 80 mg sau 800 mg sulfametoxazol + 160 mg trimetoprim; suspensie orală cu 200 mg de sulfametoxazol + 40 mg trimetoprim în 5 ml sau 400 mg sulfametoxazol + 80 mg trimetoprim/5 ml; fiole conținând 400 mg sulfametoxazol + 80 mg trimetoprim.

**Spectru.** Activ împotriva cocilor Gram-negativi și Gram-pozitivi, dar cu rezistență crescândă. *P. carinii (P. jirovecii), Listeria monocytogenes* și *M. catarrhalis* sunt sensibile.

Eficient împotriva diferitelor tulpini de *E. coli, Proteus sp, Enterobacter sp, Salmonella* sp, *Shigella sp, Pseudomonas pseudomallei, Serratia sp, Alcaligenes sp, Klebsiella* sp, *Brucella abortus, Pasteurella haemolytica, Yersinia pseudotuberculosis, Yersinia enterocolitica* și *Nocardia asteroides.* Activ împotriva *Paracoccidioides brasiliensis.* Medicament de elecție împotriva *Stenotrophomonas maltophilia* și *Burkholderia cepacia.* Nu este eficient împotriva anaerobilor.

**Utilizări principale.** Infecții respiratorii, gastrointestinale și ale tractului urinar, sinuzită, otită medie, prostatită, orhită și epididimită. Infecții cauzate de *Nocardia asteroides,* uretrită sau cervicită cauzate de *N. gonorrhoeae, limfogranulom venerian* și *șancroid. Tratamentul și profilaxia* infecțiilor cu *P. carinii* . Profilaxia „diareei călătorului", a infecțiilor tractului urinar și a exacerbărilor infecțiilor acute la pacienții cu bronșită cronică. Bruceloză, infecții ale tractului biliar, osteomielită acută și cronică, infecții cauzate de *Paracoccidioides brasiliensis.*

**Doze uzuale.** Peste vârsta de două luni: infecții ușoare până la moderate: 6 până la 12 mg/kg/zi component trimetoprim, în 2 administrări. Pneumonia cu Pneumocystis: 15 până la 20 mg/kg/zi component trimetoprim, în 3 până la 4 administrări. Profilaxia pneumoniei cu Pneumocystis: 150 mg/m² / zi trimetoprim, la fiecare 12 sau 24 de ore, de 3 ori/săptămână, în zile consecutive sau alternative. Profilaxia infecțiilor tractului urinar: 2 mg/kg trimetoprim/zi sau 5 mg/kg, de 3 ori/săptămână. Adulți: 800 mg sulfametoxazol + 160 mg trimetoprim, po sau intravenos, la fiecare 12 ore, timp de 10 până la 14 zile pentru majoritatea infecțiilor. Pentru pneumocistoză, se utilizează 75 până la 100 mg/kg de sulfametoxazol + 15 până la 20 mg/kg de trimetoprim zilnic, împărțite în doze la fiecare 6 sau 8 ore, timp de 14 până la 21 de zile.

**Stabilitate.** Stabilitatea soluțiilor diluate poate varia între 2 și 6 ore la temperatura camerei, în funcție de concentrație: soluțiile mai diluate sunt mai stabile. Într-o seringă, fără diluare, activitatea se menține până la 5 zile la temperatura camerei.

**Incompatibilități.** Nu amestecați cu alte medicamente.

**Mod de administrare.** Administrarea trebuie efectuată cu 1 oră înainte sau 2 ore după mese sau pe stomacul gol. Nu se administrează intramuscular sau intravenos direct. Soluțiile perfuzabile pot fi obținute prin diluarea conținutului fiolelor în ser fiziologic, soluție de glucoză, soluție salină de glucoză sau soluție Ringer, respectând o concentrație finală

între 2,4 și 5,3 mg sulfametoxazol per ml. Se perfuzează timp de 30 până la 90 de minute.

**Ajustarea funcției renale**

| DCE (mL/min) | > 50 | 10-50 | < 10 |
|---|---|---|---|
| Interval (h) | 12 | 24.12 | 24 |

**Înlocuire în dializă (adulți).** Se utilizează jumătate din doză după hemodializă. La pacienții aflați sub dializă peritoneală ambulatorie continuă și hemodializă veno-venoasă continuă, se va lua în considerare o rată de aport de lichide (FIR) de 10 până la 50 ml/min.

**Reacții adverse.** Anemie aplastică, anemie hemolitică, anemie macrocitară, tulburări de coagulare, granulocitopenie, agranulocitoză, purpură, purpură Henoch-Schönlein, trombocitopenie, leucopenie și sulfhemoglobinemie. Pacientii cu transplant renal pot suferi toxicitate hematologică severă. Majoritatea efectelor secundare implică pielea, putând provoca dermatită exfoliativă; sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică (sindromul Lyell) sunt rare și apar în principal la persoanele în vârstă. Greața și vărsăturile sunt cele mai frecvente reacții gastrointestinale. Diareea este rară, glosita și stomatita sunt relativ frecvente. De asemenea, apare hepatita alergică colestatică, la fel ca și cefaleea, halucinațiile, depresia și vertijul. La pacienții cu boli renale preexistente, pot apărea insuficiență renală permanentă și cristalurie. Pot apărea acidoză tubulară renală și anafilaxie.

**Interacțiuni.** Metotrexatul și pirimetamina cresc posibilitatea apariției citopeniilor severe. Evitați utilizarea concomitentă de warfarină, fenitoină, tolbutamidă și clorpropamidă, care au un efect potențat. Polimixina B și aminoglicozidele au acțiune sinergică împotriva unor bacili gram-negativi. Utilizarea combinată cu rifampicină este sinergică pentru tratamentul infecțiilor *cu Staphylococcus aureus rezistent la oxacilină* , cu condiția ca germenul să fie sensibil atât la cotrimoxazol, cât și la rifampicină.

**Sarcina și alăptare.** Nu se utilizează în timpul sarcinii apropiate de termen. Poate provoca hemoliză la fetușii cu deficit de G6PD și *kernicterus.* Atinge un nivel în laptele matern corespunzător la 50% din nivelul seric.

**Observații.** Pătrunde bine în lichidul cefalorahidian, spută și secreția prostatică; atinge și concentrații mari în bilă. Poate fi combinat cu rifampicină pentru tratamentul infecțiilor *cu Staphylococcus aureus rezistent la oxacilină* , cu condiția ca acestea să fie sensibile atât la cotrimoxazol, cât și la rifampicină. Nu există dovezi că sulfametoxazol-trimetoprim în doze recomandate induce deficit de acid folinic la persoanele normale, dar utilizarea sa poate preveni apariția trombocitopeniei, anemiei și leucopeniei. La pacienții cu deficit de G6PD și folat care utilizează pirimetamină sau alte medicamente citopenice, pot apărea depresie severă a măduvei osoase și discrazii sanguine.

## TEICOPLANINĂ

**Clasa:** glicopeptide.

**Prezentări.** Flacon conținând 200 sau 400 mg.

**Spectru.** Bacterii Gram-pozitive, cum ar fi *Streptococcus sp, Enterococcus sp, Staphylococcus sp, Clostridium sp, Corynebacterium sp , Propionibacterium sp* și *Listeria* sp. Unele tulpini de *Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus haemolyticus* și *Staphylococcus aureus* sunt

rezistente, dar sensibile la vancomicină. Mai activ decât vancomicina împotriva *Enterococcus sp.*

**Utilizări principale:** Infecții Gram-pozitive severe dobândite în spital, rezistente la beta-lactamice.

**Doze uzuale.** Până la vârsta de patru săptămâni: 6 mg/kg la fiecare 24 de ore; peste patru săptămâni: 20 mg/kg/zi la fiecare 12 ore timp de 4 zile; apoi 10 mg/kg/zi la fiecare 24 de ore. Adulți: 200 până la 400 mg, i.m. sau i.v., la fiecare 12 ore în primele 4 zile; apoi se administrează la fiecare 24 de ore. În infecțiile severe, se administrează 400 mg la fiecare 12 ore sau 800 mg la fiecare 24 de ore pe parcursul tratamentului.

**Stabilitate.** Soluția reconstituită este stabilă timp de 48 de ore la temperatura camerei și până la 21 de zile la frigider. După diluarea în soluție salină fiziologică, soluția rămâne stabilă timp de 21 de zile dacă este refrigerată; dacă este diluată în soluție de glucoză sau soluție salină de glucoză, stabilitatea se menține doar o zi. Soluția obținută prin diluare în soluție Ringer lactat este stabilă timp de 2 zile la temperatura camerei sau la frigider.

**Incompatibilități.** Aminoglicozide.

**Mod de administrare.** Pentru administrare intramusculară sau intravenoasă directă, se reconstituie pulberea în 3 ml de apă distilată. Pentru perfuzie intravenoasă, se diluează soluția inițială în soluție salină fiziologică, soluție de glucoză, soluție salină de glucoză sau soluție Ringer lactat, respectând o concentrație finală de 1 până la 16 mg/ml. Se perfuzează timp de 30 de minute.

**Ajustarea funcției renale**

| | | | |
|---|---|---|---|
| DCE (mL/min) | > 50 | 10-50 | < 10 |
| Interval (h) | 12/2 4 | 48 | 72 |

**Terapie de substituție în timpul dializei.** Nu este necesară **. Reacții** (eritem, mâncărime, hipersensibilitate febră, bronhospasm, anafilaxie), greață, vărsături, diaree, eozinofilie, neutropenie, trombocitopenie și trombocitoză, creșterea transaminazelor, amețeli și cefalee.

**Interacțiuni.** Aminoglicozidele și rifampicina prezintă sinergism împotriva *Staphylococcus sp* ., *Streptococcus sp.* , *Enterococcus sp.* și *Listeria sp.*

**Sarcină și alăptare.** Categoria de risc C în timpul sarcinii. Nu există informații privind utilizarea sa în timpul alăptării, dar este probabil sigur.

**Observații:** Soluțiile de teicoplanină și aminoglicozide sunt incompatibile *in vitro.* Nu penetrează bariera hematoencefalică, nici măcar în cazul meningelui inflamat.

## TENOFOVIR

**Clasă:** inhibitor antiretroviral al analogului nucleotidic al transcriptazei inverse.

**Prezentare.** Comprimate a 300 mg.

**Spectru.** HIV-1, virusul hepatitei B.

**UTILIZARE principală:** Tratamentul infecției cu HIV.

**Doze uzuale.** Definite numai pentru pacienții cu vârsta peste 18 ani: 300 mg la fiecare

24 de ore.

**Instrucțiuni de utilizare:** Consumul cu o masă bogată în grăsimi crește absorbția.

**Ajustarea funcției renale.** ECG 30 până la 49 ml/min: 300 mg la fiecare 48 de ore; ECG 10 până la 29 ml/min: 300 mg de două ori pe săptămână; ECG < 10 ml/min fără dializă: nu se recomandă administrarea de ECG.

**Terapie de substituție în timpul dializei.** 300 mg la fiecare 7 zile sau după finalizarea a 12 ore de dializă (de exemplu, după 3 ședințe de 4 ore). Se administrează după o ședință de dializă.

**Reacții adverse.** Cefalee, amețeli, depresie, febră; erupții cutanate; hipofosfatemie, acidoză lactică, pierdere în greutate; greață, vărsături, diaree, dispepsie, dureri abdominale, flatulență, anorexie, pancreatită; valori crescute ale enzimelor hepatice; astenie, mialgie, neuropatie periferică; funcție renală scăzută, insuficiență renală, sindrom Fanconi; dispnee, transpirații.

**Interacțiuni.** Crește semnificativ nivelurile de didanozină, crescând potențial riscul de reacții adverse, cum ar fi pancreatita și neuropatia periferică. Poate reduce semnificativ concentrațiile serice de atazanavir, ducând la eșec terapeutic (vezi Atazanavir). Poate reduce nivelurile serice de lamivudină cu 24% și de indinavir cu 11%. Nivelurile de lopinavir/ritonavir sunt reduse. Indinavir și lopinavir/ritonavir cresc nivelurile serice de tenofovir. Medicamentele care sunt excretate prin secreție tubulară activă (de exemplu, aciclovir, adefovir, cidofovir, ganciclovir, valaciclovir, valganciclovir) pot concura cu tenofovir și pot crește nivelurile serice ale ambelor medicamente. Medicamentele care afectează funcția renală pot crește nivelurile serice de tenofovir.

**Sarcina și alăptare.** Categoria de risc B în timpul sarcinii. Nu alăptați.

**Observații.** Tratamentul anterior cu didanozină, zalcitabină sau abacavir poate provoca mutații de rezistență la tenofovir. Au fost observate rate mari de eșec virologic în cazul schemelor de administrare unică zilnică de didanozină enterică, lamivudină și tenofovir și în cazul combinației abacavir-lamivudină-tenofovir.

## TERBINĂ FINĂ

**Clasă:** alilamină antifungică.

**Prezentări.** Comprimate care conțin 125 sau 250 mg.

**Spectru.** Diverse specii de dermatofiți *(Trichosporon* sp, *A. acrosporum* sp și *Epidermophyton* sp), *Blastomyces dermatitidis, Paracoccidioides brasiliensis, Aspergillus sp, Fusarium sp, Scedosporium apiospermum (Pseudoalescheria boydii), Scopulariopsis brevicaulis, H. capsulatum, Sporothrix schenckii și* specii *de Candida sp* . În aplicare topică, activ împotriva *A. alassezia furfur.*

**Utilizări principale.** Micoze superficiale cauzate de dermatofiți și *Candida* sp. În pitiriazis versicolor, tratamentul sistemic nu este eficient, deși medicamentul este eficient topic. Comparabil cu itraconazolul în tratamentul sistemic al onicomicozei cauzate de dermatofiți. Nu acționează asupra onicomicozei cauzate de *Candida* sp. Alternativă pentru tratamentul sporotricozei cutanate. Sinergic cu amfotericina B și azoli, având potențial de utilizare în combinație în tratamentul micozelor invazive.

**Doze tipice**

| Vârstă | Doze și intervale |
|---|---|
| < 2 ani | Nu există experiență disponibilă. 62,5 mg la fiecare 24 de ore, 125 mg/zi. |
| < 20 kg 20 40 kg | Doze pentru adulți |
| < 40 kg | Adulți: *Micoze cutanate:* 250 mg la fiecare 24 de ore, timp de 2 până la 6 zile |

săptămâni. *Onicomicoză:* 250 mg la fiecare 24 de ore timp de 3 luni; unele cazuri pot necesita 6 luni de tratament.

**Ajustarea funcției renale.** Laboratorul recomandă reducerea dozei cu 50% la pacienții cu un debit cardiac mai mic de 50 ml/min.

**Terapie de substituție în dializă.** Informații nu sunt disponibile.

**Reacții adverse.** Disconfort gastrointestinal, greață, vărsături, diaree. Erupții cutanate, inclusiv cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson. Pierdere alterată sau reversibilă a gustului. Disfuncție hepatobiliară.

**Interacțiuni.** Eliminarea terbinafinei poate fi accelerată de medicamente care induc activitatea citocromului P450 (cum ar fi rifampicina) sau metabolismul acesteia poate fi redus de medicamente precum cimetidina, care inhibă acest sistem enzimatic. Acționează sinergic cu amfotericina și azolii.

**Sarcina și alăptare.** Studiile la animale nu au evidențiat toxicitate fetală, dar utilizarea medicamentului în timpul sarcinii este greu de justificat. Terbinafina se excretă în laptele matern, așadar utilizarea sa trebuie evitată în această situație.

## TERIZIDONĂ

**Clasă:** tuberculostatică.

**Prezentare.** Nu se vinde comercial, este distribuit doar de către Unitățile Sanitare ale Departamentului de Sănătate în capsule de 250 mg.

**Spectru.** *Mycobacterium tuberculosis, Escherichia coli, Staphylococcus aureus și Nocardia* sp.

**Utilizări principale.** Tuberculoză cu eșec terapeutic la schemele de linia a doua și a treia. Necesită tipizare micobacteriană prealabilă și testare a sensibilității la medicamente.

**Doze uzuale.** Copii: 10 până la 15 mg/kg/zi. Adolescenți și adulți: 750 până la 1000 mg pe zi.

**Ajustări pentru funcția renală și dializă.** Datele nu sunt disponibile.

**Reacții adverse:** Cefalee, somnolență, dizartrie, amețeli, hiperreflexie, tulburări de vedere, convulsii, tremor, confuzie mentală, nervozitate, iritabilitate, reacții paranoide și depresive cu gânduri suicidare.

**Interacțiuni.** Date indisponibile.

**Sarcină și alăptare.** Datele nu sunt disponibile.

## Tetraciclină (clorhidrat și fosfat de tetraciclină)

**Clasa:** tetracicline.

**Prezentări.** Capsule conținând 250 sau 500 mg; suspensie conținând 125 mg/5 ml.

**Spectru.** Activ împotriva *Chlamydia sp., N. gonorrhoeae, M. pneumoniae, Ureaplasma urealyticum, Campylobacter* sp., *Yersinia* sp., *P. multocida, Actinomyces* sp. și *Brucella* sp. De asemenea, eficient împotriva *Rickettsia* sp., *Francisella tularensis, Vibrio cholerae* și *Borrelia burgdorferi.* Nu trebuie utilizat pentru tratarea infecțiilor cauzate de stafilococi, streptococi de grup A și pneumococi din cauza existenței tulpinilor rezistente. Activ împotriva *Aycobacterium marinum*.

**Utilizări principale.** Tratamentul bolilor cu transmitere sexuală (BTS), cum ar fi uretrita, endocervicita, boala inflamatorie pelvină (BIP) și infecțiile *cu Chlamydia* sp. Tetraciclinele, la fel ca macrolidele, sunt medicamentele de elecție în tratamentul *infecției cu Mycoplasma pneumoniae.* În combinație cu un aminoglicozid, este un tratament eficient împotriva brucelozei. Poate fi alternat cu ampicilină sau un alt antibiotic cu spectru larg pentru tratamentul supresor intermitent la pacienții cu infecții bronhopulmonare cronice, dar doxiciclina este preferată datorită schemei sale de dozare și a tolerabilității mai bune. Boala Lyme fără afectarea sistemului nervos central. Tetraciclinele sunt potrivite pentru tratamentul rickettsiozelor și al infecțiilor cauzate de *Actinomyces sp., Campylobacter* sp., *Pasteurella multocida, Vibrio* și *Ureaplasma.*

**Doze uzuale.** Nu se utilizează la copii sub opt ani. Provoacă întârzierea creșterii osoase și decolorarea dinților. Pentru copiii cu vârsta peste opt ani, 25 până la 50 mg/kg, oral, divizate la fiecare 6 sau 12 ore. Adulți: 250 până la 500 mg, oral, la fiecare 6 ore.

**Stabilitate.** Tetraciclinele formează produse toxice după expirarea datei lor de expirare sau dacă sunt expuse la lumină, căldură sau umiditate.

**Mod de administrare:** Se administrează cu 2 ore înainte sau după mese. Se va evita utilizarea concomitentă de antiacide; produsele care conțin fier, calciu sau lapte pot reduce absorbția.

### Ajustarea funcției renale

| | | | |
|---|---|---|---|
| DCE (mL/min) | > 50 | 10-50 | < 10 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Intervalo (h) | 6/8 | 12/24 | Evitar |

**Terapia de substituție în timpul dializei:** Nu este necesară.

**Reacții adverse:** Greață, vărsături, ulcere, pancreatită, decolorarea smalțului dentar, care prezintă o culoare gri sau maro, și întârzierea dezvoltării osoase la fetuși și copii. Poate apărea suprainfecție cu *Candida* sp., precum și diaree din cauza alterării microbiotei intestinale. Rareori, provoacă colită pseudomembranoasă. Pot apărea leucocitoză, prezența limfocitelor atipice, granulații toxice și purpură trombocitopenică. Hipersensibilitatea este rară. Provoacă fotosensibilitate cu arsuri excesive dacă este expusă la lumina soarelui. De asemenea, provoacă onicoliză și pigmentarea unghiilor.

**Interacțiuni.** Utilizarea concomitentă cu metoxifluran poate provoca insuficiență renală severă. Timpul de înjumătățire plasmatică este redus de utilizarea fenitoinei și barbituricelor.

**Sarcină și alăptare.** Nu utilizați. Traversează bariera placentară și este prezent în laptele matern. În timpul sarcinii poate apărea hepatotoxicitate. Există o întârziere în dezvoltarea oaselor fetale.

**Observații.** Reducerea dozei este necesară în disfuncția hepatică severă. Nu este utilă în tratamentul infecțiilor tractului urinar dacă nivelul ECA este < 20 ml/min. Tetraciclinele expirate sau deteriorate pot provoca greață, vărsături, poliurie, polidipsie, proteinurie, glicozurie și aminoacidurie crescută (o formă a sindromului Panconi), precum și leziuni cutanate la nivelul feței, similare cu lupusul eritematos sistemic. Absorbția sa este scăzută prin ingerarea simultană de hidroxid de aluminiu, calciu, săruri de magneziu și fier. Aportul alimentar reduce semnificativ absorbția.

## Tiabendazol

**Clasă:** antiparazitar.

**Prezentări.** Comprimate conținând 500 mg; suspensie conținând 250 mg/5 ml.

**Spectru.** *Strongyloides stercoralis,* larva migrans cutanată și viscerală. De asemenea, eficient împotriva *Ancylostoma* sp, *Ascaris lumbricoides, Enterobius vermicularis* și, cu o activitate mai redusă, împotriva *Trichuris trichiura.*

**Utilizări principale:** Strongiloidiază și larva migrans.

**Doze uzuale.** Adulți și copii: 50 mg/kg/zi, la fiecare 12 ore, maxim 3 g/zi. *Strongiloidiază:* 2 zile; 5 zile sau mai mult în infecția diseminată. *Larvă*

*Larvă migratoare cutanată:* 2 până la 5 zile. *Larvă migratoare viscerală:* 5 până la 7 zile. *Trichinoză:* 2 până la 4 zile. *Angiostrongiliază:* 50 până la 75 mg/kg/zi, la fiecare 8 până la 12 ore, timp de 3 zile.

### Ajustarea funcției renale (adulți)

| | | | |
|---|---|---|---|
| DCE (mL/min) | > 50 | 10-50 | < 10 |
| Doză (%) | 100 | 50-100 | A se evita |

**Terapia de substituție în dializă.** Nu este disponibilă în literatura consultată.

**Reacții adverse.** Greață, vărsături, amețeli, anorexie, diaree, dureri abdominale, leucopenie, cristalurie, halucinații, tulburări olfactive, eritem multiform, sindrom Stevens-

Johnson și, rareori, șoc, tinitus, colestază intrahepatică, convulsii, angioedem și limfadenopatie.

**Interacțiuni.** Crește nivelurile serice de teofilină.

**Sarcina și alăptare.** Categoria de risc C în timpul sarcinii. Nu sunt disponibile informații privind alăptarea.

**Notă:** Se utilizează cu precauție la pacienții cu boli hepatice.

## Tiamfenicol

**Clasă:** antibiotic care inhibă sinteza proteinelor.

**Prezentări.** Capsule a 500 mg; pliculeț conținând 2,5 g.

**Spectru.** Bacterii Gram-pozitive, cum ar fi *Streptococcus sp.,* Staphylococcus sensibil la oxacilină. Activitate bună împotriva unor bacterii Gram-negative, inclusiv *Neisseria* sp., *Haemophilus sp., E. coli, Shigella* sp., *Salmonella* sp. și *Yersinia* sp. Activ împotriva anaerobelor (inclusiv *Bacteroides fragilis), Rickettsia sp., Aminoplasma sp. și Chlamydia* sp. Nu este activ împotriva *Enterococcus sp.*

**Utilizări principale:** Infecții ginecologice, respiratorii și anaerobe.

**Doze uzuale:** 50 mg/kg/zi în 3 administrări. Adulți: 500 mg oral la fiecare 8 ore sau 1 g la fiecare 12 ore. Pentru gonoree, 1 plic ca doză unică.

**Ajustarea dozelor în funcție de funcția renală.** Datele nu sunt disponibile.

**Terapie de substituție în dializă.** Datele nu sunt disponibile în literatura consultată.

**Reacții adverse.** Depresie reversibilă a măduvei osoase (leucopenie, anemie și trombocitopenie), reacție de hipersensibilitate (eritem, febră și anafilaxie); greață, vărsături, diaree, cefalee și confuzie mentală.

**Interacțiuni.** Datele nu sunt disponibile în literatura consultată.

**Sarcină și alăptare.** Datele nu sunt disponibile în literatura consultată.

**Observații:** Nu pătrunde bine în lichidul cefalorahidian. Atinge concentrații serice mai mici, dar are un timp de înjumătățire mai lung decât cloramfenicolul. Se excretă.

Se excretă în bilă în forma sa activă. Spre deosebire de cloramfenicol, nu provoacă aplazie a măduvei osoase.

## TICARCILINĂ + ACID CLAVULANIC

**Clasă:** penicilină combinată cu un inhibitor de beta-lactamază.

**Prezentare.** Flacon conținând 3 g de ticarcilină + 100 mg de acid clavulanic.

**Spectru.** Activ împotriva cocilor Gram-pozitivi, inclusiv *Staphylococcus aureus sensibil la oxacilină* , dar nesigur împotriva *Enterococcus sp.* Activ împotriva *E. coli, Klebsiella sp., Proteus sp., Shigella sp., H. influenzae, Paeruginosa, Enterobacter* sp., *Acinetobacter sp. și Stenotrophomonas maltophilia.* Foarte activ împotriva anaerobilor în general, inclusiv *Bacteroides fragilis.*

**UTILIZĂRI principale.** Infecții intraabdominale și pelvine, osteomielită, pneumonie,

bacteriemie, infecții ale tractului urinar și infecții ale pielii și țesuturilor moi.

**Doze uzuale. Se calculează în funcție de** componenta **ticarcilinei .** Nou-născuți la termen și sugari cu vârsta de până la trei luni: 200 până la 300 mg/kg/zi, la fiecare 6 ore. Copii: 200 până la 400 mg/kg/zi, rezervând dozele mai mari pentru infecțiile severe. Nu depășiți 24 g/zi. Adulți: 3,1 g intravenos, la fiecare 4 sau 6 ore.

**Stabilitate.** Soluția reconstituită este stabilă timp de 6 ore la temperatura camerei și timp de 3 zile la frigider. Soluțiile pentru perfuzie intravenoasă sunt stabile timp de 24 de ore la temperatura camerei sau timp de 7 zile la frigider.

**Incompatibilități.** Bicarbonat de sodiu și aminoglicozide (administrate la interval de 1 oră).

**Mod de administrare.** Nu se administrează intramuscular. Pentru administrare intravenoasă directă, se reconstituie pulberea liofilizată cu 13 ml de apă distilată sau soluție salină fiziologică. Soluțiile pentru perfuzie intravenoasă pot fi obținute prin diluarea soluției inițiale în soluție salină fiziologică, soluție de glucoză sau soluție Ringer lactat, respectând concentrațiile finale între 10 și 100 mg. Se perfuzează timp de 30 de minute.

**Ajustați în funcție de funcția renală.** ECG între 10 și 30 ml/min, administrați la fiecare 8 ore; ECG < 10, la fiecare 12 ore; ECG < 10 și insuficiență hepatică, la fiecare 24 de ore.

**Terapie de substituție în timpul dializei.** Doză de 3 g după hemodializă. La pacienții aflați sub dializă peritoneală ambulatorie continuă, se va lua în considerare doza pentru ECG < 10 ml/min.

**Reacții adverse.** Hipokaliemia, cu alcaloză metabolică, este frecventă. Poate apărea și hipomagneziemia. Reacțiile de hipersensibilitate, cum ar fi erupții cutanate, mâncărime, urticarie, febră și reacții anafilactice, sunt rare. De asemenea, se pot observa anemia, trombocitopenia, disfuncția plachetară, leucopenia și eozinofilia. La utilizarea de doze mari pot apărea convulsii și iritabilitate neuromusculară, precum și decompensarea insuficienței cardiace din cauza aportului ridicat de sodiu.

**Interacțiuni.** Inactivarea aminoglicozidelor atunci când sunt amestecate în același flacon; probenecidul reduce excreția de ticarcilină.

**Sarcină și alăptare** sigure Risc B

**Notă:** Conține aproximativ 5,2 mEq de sodiu ($Na^+$) per gram de ticarcilină.

## TINIDAZOL

**Clasă:** antiparazitar, anaerobic.

**Prezentări.** Comprimate conținând 500 mg; suspensie conținând 100 mg/ml.

**Spectru.** Germeni *de Entamoeba hystolitica, Giardia lamblia, Trichomonas vaginalis*

anaerobe.

**Utilizări principale:** Infecții cauzate de bacterii anaerobe, amebiază, giardiază, tricomoniază.

**Doze uzuale.** *Amebiază:* 50 până la 60 mg/kg zilnic, oral, la fiecare 24 de ore, timp de

3 până la 5 zile. *Giardioză:* doză unică de 30 până la 50 mg/kg, oral (maxim 2 g).

**Ajustarea funcției renale:** Nu este necesară.

**Terapia de substituție în dializă.** Nu este disponibilă în literatura consultată.

**Reacții adverse:** Gust amar, greață, vărsături, cefalee, flatulență, diaree și reacție asemănătoare disulfiramului.

**Interacțiuni.** Efect asemănător disulfiramului în cazul utilizării asociate a băuturilor alcoolice.

**Sarcină și alăptare.** Evitați utilizarea .

**Notă:** Reduceți doza dacă este prezentă concomitent insuficiență hepatică și renală.

## tioacetazonă

**Clasă:** tuberculostatică.

**Prezentare.** Nu se vinde comercial, este distribuit doar de către Unitățile Sanitare ale Departamentului de Sănătate sub formă de comprimate de 50 mg.

**Spectru.** Activ împotriva *Mycobacterium tuberculosis și* Mycobacterium *leprae.*

**Utilizări principale.** Tuberculoză cu eșec terapeutic la schemele de linia a doua și a treia. Necesită tipizare micobacteriană și testare a sensibilității la medicamente pentru utilizarea sa.

**Doze uzuale:** 150 mg/zi pentru adulți.

**Ajustarea dozelor în funcție de funcția renală.** Datele nu sunt disponibile.

**Reacții adverse.** Greață, vărsături, amețeli, icter, anemie hemolitică și hipoplazie a măduvei osoase. Pot apărea și erupții cutanate ușoare sau mai severe, cum ar fi dermatita exfoliativă, sindromul Stevens-Johnson și sindromul Lyell.

**Interacțiuni.** Date indisponibile.

**Sarcină și alăptare.** Informații nu sunt disponibile.

## Tobramicină

**Clasa:** aminoglicozide.

**Prezentări.** Fiole conținând 75 sau 150 mg; soluție concentrată pentru administrare inhalatorie conținând 300 mg.

**Spectru.** Bacili aerobi Gram-negativi, cum ar fi *Serratia sp., Proteus sp., Pseudomonas sp., Klebsiella sp., Enterobacter sp* . și *Escherichia coli.* Are o activitate mai mare împotriva *Acinetobacter* sp. și *Pseudomonas aeruginosa* și mai mică împotriva *Serratia marcescens* decât gentamicina.

**Utilizări principale: Infecții cauzate de bacili Gram-negativi sensibili și tratamentul** colonizării cu *P. aeruginosa* la pacienții cu fibroză chistică.

**Doze uzuale.** Sugari prematuri < 1.000 g: 3,5 mg/kg la fiecare 24 de ore; nou-născuți cu

vârsta cuprinsă între 1 și 4 săptămâni < 1.200 g: 2,5 mg/kg la fiecare 18 ore; nou-născuți la termen, cu vârsta de până la 7 zile: 2,5 mg/kg la fiecare 12 ore; peste 7 zile, greutate între 1.200 și 2.000 g: 2,5 mg/kg la fiecare 8 până la 12 ore; peste 7 zile, > 2.000 g: 2,5 mg/kg la fiecare 8 ore. Copii și sugari: 2,5 mg/kg/doză la fiecare 8 ore. Infecție pulmonară în fibroza chistică: 2,5 până la 3,3 mg/kg/doză la fiecare 6 până la 8 ore. *Utilizare prin nebulizare (fibroză chistică):* 40 până la 80 mg la fiecare 8 sau 12 ore; Schemă de tratament cu doze mari (copii de la 6 ani și adulți): 300 mg la fiecare 12 ore, în cicluri de 28 de zile cu medicamentul și 28 de zile fără. Adulți: 3 până la 5 mg/kg pe zi, intravenos sau intramuscular, divizate la fiecare 8 ore, cu o doză de încărcare de 1,5 până la 2 mg/kg sau o singură doză zilnică de 4 până la 6,6 mg/kg.

**Stabilitate.** Soluția reconstituită este stabilă timp de 24 de ore la temperatura camerei și timp de patru zile la frigider. După diluare, soluțiile sunt stabile timp de 48 de ore la temperatura camerei sau la frigider.

**Incompatibilități.** Nu amestecați cu alte medicamente.

**Mod de administrare:** Perfuzie intramusculară sau intravenoasă, diluând conținutul fiolelor în soluție salină fiziologică, soluție de glucoză, soluție salină de glucoză sau soluție Ringer cu sau fără lactat de sodiu. Concentrația finală trebuie să fie între 0,5 și 1 mg/ml. A se perfuza timp de 20 până la 60 de minute.

**Ajustați în funcție de funcția renală.** În mod ideal, administrați în funcție de nivelurile serice. Dacă acest lucru nu este posibil, utilizați tabelul următor:

| | | | |
|---|---|---|---|
| DCE (mL/min) | 80-50 | 10-50 | < 10 |
| Interval (h) | 8/24 | 24/48 | 48/72 |

**Terapie de substituție în timpul dializei:** 1,25 până la 1,75 mg/kg după o sesiune de hemodializă.

**Reacții adverse.** Nefrotoxicitate și ototoxicitate, în principal cu funcție vestibulară diminuată; bloc neuromuscular, în special cu utilizare intrapleurală sau intraperitoneală și la pacienții cu *miastenie gravis sau* sub efectul agenților neuromusculari sau anestezice; neurită optică și neurită periferică (mai puțin frecvente), anafilaxie și erupții cutanate (mai puțin frecvente), eozinofilie, febră, discrazii sanguine, angioedem, dermatită exfoliativă și stomatită.

**Interacțiuni.** Există un sinergism împotriva *Enterococcus sp* între peniciline și aminoglicozide. Furosemida potențează efectele ototoxice la animale. Amfotericina B, cefalotina, vancomicina, medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene, ciclosporina, enfluranul și metoxifluranul pot crește nefrotoxicitatea. Nefrotoxicitate și ototoxicitate crescute atunci când sunt utilizate cu cisplatină. Sulfatul de magneziu și alți agenți blocanți neuromusculari pot crește riscul de apnee sau paralizie respiratorie.

**Sarcina și alăptare.** La sfârșitul sarcinii, se poate produce acumulare în plasma fetală și lichidul amniotic. A se utiliza numai dacă este necesar. Risc C. Sigur în timpul alăptării.

**Observații:** Are o penetrare scăzută în SNC și ochi. Inflamația crește penetrarea în cavitățile peritoneale și pericardice. Penetrare osoasă bună. Poate fi mai puțin nefrotoxic decât gentamicina. La pacienții cu hematocrit < 25%, există o creștere a nivelurilor serice ale medicamentului. Nivelul seric terapeutic este de 4 până la 12 pg/ml la concentrația maximă și de 0,5 până la 2 pg/ml la concentrația minimă. Nivelurile maxime pot fi mult mai

mari în cazul schemelor de administrare o dată pe zi, fără a implica un risc mai mare de toxicitate. Nivelurile colectate folosind catetere *Silastic* pot da rezultate fals ridicate.

## VALACICLOVIR

**Clasă:** antivirală.

**Prezentări.** Comprimate de 500 sau 1000 mg.

**Spectru.** Valaciclovirul este un promedicament al aciclovirului; prin urmare, are același spectru ca și aciclovirul.

**Utilizări principale:** Aceleași ca aciclovirul oral.

**Doze uzuale.** Doza pediatrică nu este definită. Adolescenți și adulți: herpes genital, 1 g, de două ori pe zi, timp de 7 zile în episodul inițial sau timp de 5 zile în episoadele recurente; zona zoster, 1 g, de trei ori pe zi, timp de 7 zile.

**Ajustarea funcției renale**

| DCE (mL/min) | > 50 | 10-50 | < 10 |
|---|---|---|---|
| Doză (%) | 100 | 100 | 50 |

**Înlocuire în dializă.** Doză după hemodializă. În analiza peritoneală ambulatorie continuă sau hemodializa venovenoasă continuă, se consideră un debit rezidual (RFR) < 10 mL/min.

**Reacții adverse.** Cefaleea și greața sunt cele mai frecvente.

**Interacțiuni.** Cimetidina și probenecidul cresc concentrațiile serice de aciclovir.

**Sarcină și alăptare.** Categoria de risc B, conform producătorului. Probabil sigur în timpul alăptării.

## Vancomicină

**Clasa:** glicopeptide.

**Prezentări.** Flacon conținând 500 sau 1000 mg.

**Spectru bacteriostatic.** Coci Gram-pozitivi *(Streptococcus sp, Staphylococcus sp și Enterococcus* sp). Activitate bună împotriva *Clostridium difficile, Listeria monocytogenes* și *Corynebacterium jeikeium.* Activ împotriva *Chriseobacterium (Flavobacterium) meningosepticum* și *Rhodococcus* sp.

**Utilizări principale:** Infecții nosocomiale cauzate de bacterii gram-pozitive, colită pseudomembranoasă care nu răspunde la metronidazol și endocardită bacteriană la pacienți alergici la penicilină.

**Doze uzuale.** *Nou-născuți cu vârsta de până la șapte zile:* sub 1.200 g, 15 mg/kg/zi la fiecare 24 de ore; 1.200 până la 2.000 g, 10 până la 15 mg/kg/doză la fiecare 12 până la 18 ore; peste 2.000 g, 10 până la 15 mg/kg/doză la fiecare 8 până la 12 ore; *nou-născuți cu vârsta peste 7 zile:* sub 1.200 g, 15 mg/kg/zi la fiecare 24 de ore; între 1.200 și 2.000 g, 10 până la 15 mg/kg/doză la fiecare 8 până la 12 ore; peste 2.000 g, 15 până la 20

mg/kg/doză la fiecare 8 ore. *Copii și sugari:* 40 mg/kg/zi la fiecare 6 ore. *Meningită:* 60 mg/kg/zi la fiecare 6 ore. *Pacienți oncologici:* 60 mg/kg/zi la fiecare 6 ore. *Adulți:* 1 *g* intravenos la fiecare 12 ore sau 500 mg intravenos la fiecare 6 ore; 125 până la 500 mg oral la fiecare 6 ore (pentru colita pseudomembranoasă). Doze maxime de 3 până la 4 g pe zi au fost utilizate pentru tratamentul meningitei pneumococice sau statococice severe. Doza pentru administrare intratecală: 5 până la 10 mg la fiecare 2 până la 3 zile. *Perfuzie continuă:* doză de încărcare de 10 până la 15 mg (copii) sau 1 g (adulți), urmată de perfuzie cu doza zilnică totală în următoarele 24 de ore. Mențineți concentrațiile serice între 20 și 30 pg/ml.

**Stabilitate.** Soluția reconstituită este stabilă timp de 14 zile la temperatura camerei sau la frigider. După diluare, stabilitatea se menține timp de 7 zile la temperatura camerei sau la frigider.

**Incompatibilități.** Heparină, fenobarbital, cloramfenicol, penicilină G, ceftazidimă, ticarcilină, bicarbonat de sodiu și dexametazonă.

**Mod de administrare.** *Nu* se administrează intramuscular. Pentru perfuzie intravenoasă, soluția inițială trebuie diluată în soluție salină fiziologică, soluție de glucoză, soluție salină de glucoză sau soluție Ringer, iar concentrația finală trebuie să fie între 2,5 și 5 mg/ml. Se perfuzează timp de cel puțin 60 de minute.

### Ajustarea funcției renale

| DCE (mL/min) | > 90 | 70-89 | 46-69 | 30-45 | 15-29 | < 15 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Interval (h) | normal | 8 | 12 | 18 ani | 24 | 48-96 (măsurarea nivelurilor serice) |

**Înlocuire în dializă.** Pentru hemodializă sau dializă peritoneală ambulatorie continuă, se ia în considerare un aport extern de fluide (EFI) < 10 mL/min. Pentru hemodializă venovenoasă continuă, se ia în considerare un EFI < 10 mL/min.

**Reacții adverse.** Ototoxicitate, hipersensibilitate (erupție cutanată, febră și anafilaxie), sindromul omului roșu (mâncărime, erupție eritematoasă la nivelul feței, gâtului și zonei scapulare, hipotensiune arterială), în general legate de administrarea rapidă a medicamentului. Spasme și durere cervicală, de asemenea, legate de administrarea rapidă a medicamentului, tromboflebită, neutropenie reversibilă, eozinofilie, nefrotoxicitate și greață.

**Interacțiuni.** Aminoglicozidele potențează ototoxicitatea și nefrotoxicitatea. Utilizarea combinată a aminoglicozidelor sau rifampicinei are un efect sinergic împotriva unor bacterii Gram-pozitive.

**Sarcina și alăptare.** Risc categoria C în timpul sarcinii. Sigur în timpul alăptării.

**Observații:** Mai puțin activ decât oxacilina împotriva *Staphylococcus aureus.* Nivel seric dorit: 5 până la 10 pg/ml la momentul inițial, 25 până la 40 pg/ml la vârf. În perfuzie continuă, 20 până la 30 pg/ml. Pătrunderea în lichidul cefalorahidian are loc numai în cazul meningelui inflamat; dexametazona reduce trecerea în SNC.

## VORICONAZOL

**Clasă:** antifungic tazolic.

**Prezentare:** Flacon conținând 200 mg și comprimat conținând 50 sau 200 mg.

**Spectru.** Spectru larg de activitate antifungică: *Aspergillus, Candida* (inclusiv specii rezistente la fluconazol), *Fusarium, Alternaria, Acremonium, Bipolaris, Cladosporium, Coccidioides, Conidiobolus, Exophiala, Madurella, Exserohilum, Phialophora, Penicillium, Scedosporium, Scopulariopsis, Cryptococcus, Histoplasma, Sporothrix, Trichosporum, Blastomyces dermatitidis, Blatoschizomyces, Fonsecae pedrosoi, Paecilomyces*.

**Utilizări principale:** Infecții severe cauzate de ciupercile menționate mai sus, dar în principal împotriva *Aspergillus* și *Fusarium.* Nu este potrivit pentru tratamentul infecțiilor tractului urinar (concentrație scăzută în urină).

**Doze uzuale.** Adulți și copii, intravenos: doză de încărcare de 6 mg/kg/doză timp de 2 doze, urmată de 4 mg/kg/doză la fiecare 12 ore. În caz de intoleranță, doza poate fi redusă la 3 mg/kg/doză la fiecare 12 ore. Oral: < 40 kg: doză de încărcare de 2 doze a câte 200 mg la fiecare 12 ore; doză de întreținere de 100 mg la fiecare 12 ore. Peste 40 kg: doză de încărcare de 2 doze a câte 400 mg la fiecare 12 ore; doză de întreținere de 200 mg la fiecare 12 ore. Pacienți care utilizează fenitoină: creșterea dozei de întreținere intravenoase la 5 mg/kg/doză; doză de întreținere orală: < 40 kg, 200 mg la fiecare 12 ore; > 40 kg, 400 mg la fiecare 12 ore.

**Stabilitate.** Comprimatele și flacoanele trebuie păstrate la temperatura camerei. Soluția injectabilă trebuie reconstituită cu 19 ml de apă distilată și utilizată imediat, deoarece nu conține conservanți. Dacă acest lucru nu este posibil, soluția rămâne stabilă timp de 24 de ore între 2 și 8°C. Redluarea pentru perfuzie se poate face cu soluție de glucoză 5%, NaCl 0,9% și lactat de sodiu, cu o concentrație finală de 0,5 până la 5 mg/ml. Este incompatibilă cu bicarbonatul de sodiu, nutriția parenterală și alte medicamente și nu trebuie perfuzată pe aceeași linie.

**Mod de administrare.** Toate tulburările hidroelectrolitice trebuie corectate înainte de începerea tratamentului. Comprimatele trebuie administrate cu cel puțin 1 oră înainte sau după masă. Soluția injectabilă trebuie administrată numai prin perfuzie intravenoasă lentă, pe parcursul a 1 până la 2 ore, fără a depăși 3 mg/kg/oră. Evitați expunerea la soare: folosiți o pălărie, îmbrăcăminte de protecție și cremă de protecție solară cu factor de protecție de 15 sau mai mare, chiar dacă expunerea este limitată.

**Ajustați doza în funcție de funcția renală.** Oral: nu este necesară ajustarea dozei. IV: la pacienții cu DR < 50 ml/minut, se trece la administrare orală, deoarece formularea parenterală conține excipientul sulfobutilic eter beta-ciclodextrină, care se acumulează la pacienții cu insuficiență renală.

**Ajustarea funcției hepatice.** Child-Pugh A și B: doză normală de încărcare, doză de întreținere cu 50% mai mică. Child-Pugh C: nu este recomandat decât dacă beneficiile depășesc riscurile.

**Terapie de substituție în timpul dializei.** Nu este necesară după sesiuni de hemodializă de 4 ore.

**Reacții adverse.** Tulburările de vedere, cum ar fi vederea încețoșată, modificările percepției culorilor și fotofobia, sunt frecvente, dependente de doză și reversibile. Au fost

descrise creșteri ale enzimelor hepatice și ale bilirubinei, icter, hepatită și insuficiență hepatică fulminantă. Prelungirea intervalului QT, aritmii, *torsada vârfurilor* (rare), tahicardie, hipertensiune arterială, hipotensiune arterială, vasodilatație și edem periferic. Dureri de cap, amețeli, oboseală, anxietate, confuzie, depresie, amnezie, convulsii, hemipareză, letargie, febră, frisoane, halucinații. *Erupții cutanate,* prurit, alopecie, fotosensibilitate (în principal în tratamente prelungite), sindrom Stevens-Johnson (rar). Hipokaliemie, hipomagneziemie, greață.

Vărsături, anorexie, diaree, constipație, dureri abdominale, mucozită, disfagie, xerostomie. Retenție urinară, cistită hemoragică, trombocitopenie, leucopenie, anemie, limfopenie. Mialgie, ataxie, creatinină crescută, tuse, anafilaxie.

**Interacțiuni.** Poate crește concentrațiile serice de lovastatină, midazolam, triazolam, alprazolam, fenitoină, blocante ale canalelor de calciu, sulfoniluree, saquinavir, amprenavir, nelfinavir, omeprazol și alcaloizi din vinca. Ritonavir, saquinavir, amprenavir și efavirenz pot inhiba metabolismul voriconazolului. Crește concentrațiile de sirolimus, terfenadină, astemizol, cisapridă, pimozidă, alcaloizi din ergot și chinidină (administrarea concomitentă este contraindicată). Crește efectul warfarinei (monitorizați timpul de protrombină). Crește concentrațiile de ciclosporină (reduceți doza cu 50% și monitorizați) și tacrolimus (reduceți doza cu două treimi și monitorizați). Fenitoina scade concentrațiile serice de voriconazol. Rifampicina, carbamazepina și fenobarbitalul reduc drastic concentrațiile de voriconazol, iar administrarea concomitentă este contraindicată.

**Sarcina și alăptare.** Studiile la animale au demonstrat toxicitate reproductivă. Categoria de risc D în timpul sarcinii. Nu sunt disponibile informații privind utilizarea în timpul alăptării.

**Note:** Sinergic cu caspofungină și terbinafină. Nu atinge concentrații terapeutice în urină.

## Zalcitabină (DDC)

**Clasă:** inhibitor antiretroviral al analogului nucleotidic al transcriptazei inverse.

**Prezentări.** Capsule de 0,375 mg și 0,750 mg; sirop de 0,1 mg/ml.

**Spectru.** Activ împotriva HIV tipurile 1 și 2.

**UTILIZARE principală.** Utilizat în tratamentul HIV.

**Doze uzuale.** Doza neonatală este necunoscută; doza pediatrică, 0,01 mg/kg, la fiecare 8 ore (poate varia de la 0,005 la 0,01 mg/kg/doză). Adulți: 0,75 mg, de 3 ori pe zi; de preferință pe stomacul gol.

### Ajustarea funcției renale (adulți)

| DCE (mL/min) | > 50 | 10-50 | < 10 |
|---|---|---|---|
| Interval (h) | la fiecare 8 ore | la fiecare 12 ore | la fiecare 24 de ore |

**Terapie de substituție în timpul dializei (adulți).** Doză normală după dializă.

**Reacții adverse:** Cefalee, stare generală de rău; cel mai frecvent asociate cu neuropatie periferică (vezi ITRAN); pot apărea ulcere aftoase la nivelul tractului gastrointestinal și ulcere cutanate mici; mielosupresia și pancreatita sunt rare.

**Interacțiuni.** Antiacidele scad absorbția sa; cimetidina, foscarnetul, amfotericina și

aminoglicozidele scad excreția renală a DDC; utilizarea sa împreună cu d4T sau pentamidină nu este recomandată din cauza toxicității suprapuse.

**Sarcina și alăptare.** Categoria C; nu există informații privind alăptarea.

**Note:** Ar trebui utilizat de preferință în schemele terapeutice inițiale; fără un model de rezistență definit; induce cea mai mică rezistență încrucișată; cu toate acestea, este din ce în ce mai puțin utilizat din cauza potenței sale scăzute și a toxicității ridicate.

## ZIDOVUDINĂ (ZDV SAU AZT)

**Clasă:** inhibitor antiretroviral al analogului nucleotidic al transcriptazei inverse.

**Prezentări.** Capsule a 100 mg; sirop cu 10 mg/ml; injecție intravenoasă cu 10 mg/ml. Capsule combinate: ZDV, 300 mg, cu 3TC, 150 mg.

**Spectru.** Activ împotriva HIV tipurile 1 și 2.

**Utilizări principale:** Tratamentul infecției cu HIV; profilaxia transmiterii HIV de la mamă la copil; profilaxia post-expunere pentru HIV.

**Doze uzuale.** Profilaxia transmiterii verticale: 300 mg oral la fiecare 12 ore începând cu al doilea trimestru de sarcină. În timpul travaliului, se administrează prin perfuzie intravenoasă: doză de încărcare de 2 mg/kg, urmată de 1 mg/kg/oră până la clamparea cordonului ombilical. Dacă soluția injectabilă nu este disponibilă, se administrează 300 mg oral la începutul travaliului, urmată de 300 mg oral la fiecare 3 ore până la clamparea cordonului ombilical. Nou-născut: 2 mg/kg/doză la fiecare 6 ore oral timp de 6 săptămâni; începeți în primele 24 de ore de viață, de preferință în primele 8 ore. Sugari prematuri < 34 de săptămâni de gestație: 1,5 mg/kg/doză IV sau 2 mg/kg/doză oral la fiecare 12 ore timp de primele 2 săptămâni, apoi la fiecare 8 ore timp de încă 4 săptămâni la sugarii născuți după 30 de săptămâni; Pentru sugarii născuți înainte de 30 de săptămâni, se trece la la fiecare 8 ore doar în a cincea săptămână. Copii < 90 de zile: 2 mg/kg/doză, po sau 1,5 mg/kg, i.v., la fiecare 6 ore. Copii > 90 de zile: 90 până la 180 mg/m$^2$ / doză, la fiecare 8 ore sau 135 până la 270 mg/m$^2$ / doză, la fiecare 12 ore, maxim 600 mg/zi. Adolescenți și adulți: 200 mg, de 3 ori pe zi, sau 300 mg, de 2 ori pe zi; în combinație cu 3TC în aceeași capsulă, 1 unitate, de două ori pe zi.

**Stabilitate.** După diluare, soluția injectabilă este stabilă timp de 24 de ore la temperatura camerei și timp de 48 de ore dacă este păstrată la frigider.

**Incompatibilități.** Nu amestecați cu alte medicamente.

**Mod de administrare.** Se administrează perfuzia intravenoasă utilizând soluție salină fiziologică sau soluție de glucoză ca diluanți, asigurând o concentrație finală de 4 mg zidovudină per ml de soluție.

**Ajustarea funcției renale (adulți).**

| DCE (mL/min) | > 50 | 10-50 | < 10 |
|---|---|---|---|
| Dose (%) | 100 | 100-50 | 40-30 |

**Reposição na diálise (adultos).** 100 a 200 mg após diálise

**Reacții adverse.** Pot apărea simptome vagi, cum ar fi cefalee, insomnie, astenie și greață; mielosupresie, în principal cu leucopenie și/sau anemie; în < 5% din cazuri, utilizarea cronică (perioadă > 3 luni) poate duce la apariția *miopatiei,* cu dureri musculare și slăbiciune, în principal a musculaturii proximale; în acest stadiu, aldolaza și CPK sunt invariabil crescute și este indicată substituția medicamentului; poate apărea toxicitate hepatică.

**Interacțiuni.** Nu trebuie utilizat împreună cu d4T deoarece acesta concurează pentru același substrat de fosforilare; probenecidul, atovaquona, acidul valproic și fluconazolul cresc concentrația de ZDV; cimetidina scade *clearance-ul ZDV* ; utilizarea combinată a ganciclovirului sau cidofovirului sau a altor medicamente mielosupresoare crește, de asemenea, riscul de toxicitate a măduvei osoase.

**Sarcina și alăptare.** Categoria C în timpul sarcinii. Alăptarea este contraindicată.

**Observații:** Poate fi utilizat în orice fază și cu orice regim terapeutic; în cazurile de eșec terapeutic, trebuie reținut faptul că d4T își va avea probabil potența redusă în următorul regim terapeutic; dacă există o rezistență de grad înalt la ZDV, alte medicamente din aceeași clasă nu vor avea aceeași eficacitate.

## REFERINȚE


Baden L, Dolin R. Chimioterapie antivirală, excluzând medicamentele antiretrovirale. În Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Jameson J, editori. Harrison's Principles of Internal Medicine. Ediția a 16-a. New York: McGraw-Hill; 2005. Capitolul 162. pp. 1027-35.

Baltimore R. Profilaxia bolilor infecțioase. În Jenson H, Baltimore R, editori. Boli infecțioase pediatrice. Ediția a 2-a. Philadelphia: WB Saunders; 2002. Capitolul 16. pp. 225-31.

Barros E, Bittencourt H, Caramori ML, Machado A. Antimicrobianos: consulta rápida. Porto Alegre: Artmed; 2001.

Blazquez J, Morosini Ml, Negri MC, Baquero F. Selecția variantelor de beta-lactamază TEM cu spectru extins, prezente în mod natural, prin fluctuația presiunii beta-lactamice. Antimicr Agents Chemother 2000; 44: 2182-4.

Bratzler DW, Houck PM. Profilaxia antimicrobiană în chirurgie: o declarație consultativă din partea Proiectului Național de Prevenire a Infecțiilor Chirurgicale. Clin Infect Dis 2004; 38: 1706-15.

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. *Staphylococcus aureus* rezistent la vancomicină, Statele Unite, 2002. MMWR 2002; 51:565-7.

De Clercq E. Medicamente antivirale în uz clinic curent. J Clin Virol 2004; 30: 115-33.

Fauci A, Lane HC. Boala virusului imunodeficienței umane: SIDA și tulburări conexe. În Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Jameson J, editori. Principiile medicinei interne ale lui Harrison. Ediția a 16-a. New York: McGraw-Hill; 2005. Capitolul 173. pp. 1071-139.

Hayden FG. Medicamente antivirale (altele decât antiretroviralele). În Mandell G, Bennett J, Dolin R, editori. Mandell, Douglas și Bennett Cores și practica în bolile infecțioase. Ediția a 6-a. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. Capitolul 38. p. 514-51.

Machado ARL. Aminoglicozide. În Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, editori. Farmacologie clinică. a 3-a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. Capitolul 31. p. 377-81.

Machado ARL. Antifungice. În Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, editori. Farmacologie clinică. a

3-a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. Capitolul 38. p. 431-49.

Machado ARL. Fluorochinolone. În Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, editori. Farmacologie clinică. a 3-a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. Capitolul 32. p. 382-91.

Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editori. Principii și practică în bolile infecțioase. Ediția a 6-a. Philadelphia: Elsevier; 2005. Capitolele 16-39. p. 242-562.

Ministerul Sănătății din Brazilia. Ghid clinic de tratament pentru infecția cu HIV la copii. Brasilia: Ministerul Sănătății; 2004.

Ministerul Sănătății din Brazilia. Recomandări pentru profilaxia transmiterii verticale a HIV și terapia antiretrovirală la femeile însărcinate. Brasilia: Ministerul Sănătății; 2004.

Consultația privind medicamentele din Mosby. St. Louis: Mosby; 2004.

Murray BE. Infecții enterococice rezistente la vancomicină. N Engl J Med 2000; 342:71021.

O'Donnel J, Tunkell J. Antibacteriene topice. În Mandell G, Bennett J, Dolin R, editori. Mandell, Douglas și Bennett, Principii și practică în bolile infecțioase. Ediția a 6-a. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. Cap. 3 5. p. 478-89.

Overturf G. Chimioprofilaxie. În: Long S, Pickering L, Prober C, editori. Principii și practică în bolile infecțioase pediatrice. Ediția a 2-a. New York: Churchill Livingstone; 2003. Cap. 8. p. 65-73.

Reese RE, Betts R. Utilizarea antibioticelor. În Betts R, Chapman S, Penn R, editori. Reese și Betts - o abordare practică a bolilor infecțioase. Ediția a 5-a. Philadelphia: Lippincott Williams și Wilkins; 2003. Cap. 27. p. 969-1153.

Richard R, Delangle MH, Raffi F, Espaze E, Richet H. Impactul administrării fluorochinolonelor asupra apariției bacililor gram-negativi rezistenți la fluorochinolone din flora gastrointestinală. Clin Infect Dis 2001; 32:162-6.

Rodgers GL. Agenți antimicrobieni topici. În Long S, Pickering L, Prober C, editori. Principii și practică în bolile infecțioase pediatrice. Ediția a 2-a. New York: Churchill Livingstone; 2003. Capitolul 308. p. 1519 27.

Silva CLO, Silva MMG, Lerner M. Infecția cu HIV la copii. În Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani ERJ, editori. Medicină ambulatorie: ghiduri de asistență medicală primară bazate pe dovezi. Ediția a 3-a. Porto Alegre: Artmed; 2004. Capitolul 158. p. 1440-7.

Taketomo C, Hadding JH, Kraus DN, editori. Manual de dozare pediatrică. Ediția a 11-a. Lexi-Comp: Hudson; 2004.

Grupul de lucru pentru endocardita infecțioasă al Societății Europene de Cardiologie. Ghiduri privind prevenirea, diagnosticul și tratamentul endocarditei infecțioase. European Heart Journal 2004; 25: 267-76.

# INDEX

Numerele scrise cu caractere aldine se referă la paginile unde este evidențiată intrarea.

## THE


Abacavir 145
Aciclovir 98, 140, **146-147**
Acid azelaic 93
Acid fusidic 93
Acid nalidixic **147-148**
Acid para-aminosalicilic **148-149**
Adefovir 142
Albendazol **149-150**
Alăptare. *Vezi* Alăptare .
Amantadina 139, 150
Amikacină **150-152**
Aminoglicozide 94, 113, 127
Amorolfină 97
Amoxicilină **152-153**
Amoxicilină + acid clavulanic **153-154**
Amoxicilină + sulbactam **154-155**
AMR Ver Amprenavir
Ampicilină 124, **155-157**
Ampicilină + sulbactam:
utilizare parenterală **157**
Ampicilină + sulbactam: administrare orală (sultamicină) **158**
Amprenavir **158-160**
Amfotericină B 136, **160-162**
Complexul lipidic cu amfotericină C **162-163**
Dispersie coloidală de amfotericină B **163**
Amfotericină B **164 liposomală**
Antibiotice, principii de utilizare 57-63
alegerea antimicrobiană 57-63
spectru larg *versus* spectru limitat 62 bactericid *versus* bacteriostatic 62 combinație de medicamente 63
expansiunea spectrului 63
antagonism 63 sinergism 63
medicamentul ales 61-62 cunoștințe despre medicament 61 costuri 61 disponibilitate 61
efecte nedorite 61 cale de administrare 61-62 examinări directe și culturi 59 caracteristici ale mediilor de cultură 59
cerințele de mediu pentru creștere 59
Tehnica corectă de recoltare 59
Existența infecției 57 Localizarea infecției 57-58 Microorganisme probabil implicate 58 Particularități farmacocinetice 62 Prezența corpurilor străine 60-61 Antibiotice, profilaxie 77-91 Situații non-chirurgicale 77-79 Boală meningococică 79-80 Endocardită bacteriană 77-79 Proceduri stomatologice, orale, ale tractului respirator sau esofagiene 78-79 Proceduri genito-urinare sau gastrointestinale 79 Febră reumatică 79 *Haemophilus influenzae* tip B 80-87 Șancru 81 Candidoză 81 *Chlamydia*
81 cistită recurentă 80 citomegalovirus 81 holeră 81-82 pertussis 82 criptococoză 82 difterie
82 Streptococi de grup B 82 Gonoree 82 Hepatită 86 Herpes simplex 82-83 Infecție pneumococică 80 Infecție a tractului urinar 80 Gripă 83 Leptospiroză 83 Micobacterioze atipice 84 Mielom multiplu 83 Neutropenie 83 Peritonită bacteriană spontană 84 *Pneumocystis carinii* 83-84 Sifilis 85

toxoplasmoză 84 uretrită 81 varicelă 85 virusul imunodeficienței umane 85-86 virus sincițial respirator 87 în chirurgie(i) 87-91 abdominală 88-89 cardiovasculară 89 cap și gât 90 obstetrică și ginecologică 89 oftalmologică 90-91 ortopedică 90 otorinolaringologică 90 pacienți cu proteze alveolare 91 urologică 90 Antibiotice, uz topic 93-101 în dermatologie 93-98 antibacteriene 93-96 acid azelaic 93 acid fusidic 93-94 aminoglicozide 94 bacitracină 94 clindamicină 94-95 cliochinol 95 cloramfenicol 95 eritromicină 95 metronidazol 95 mupirocină 95 nitrofurazonă 95 peroxid de benzoil 96 polimixină B 96 rifampicină 96 sulfadiazină de argint 96 tetracicline 96 antifungice 97-98 aciclovir 98 amorolfină 97 antivirale 98 ciclopirox olamină 97 idoxuridină 98 imidazoli 97 imiquimod 98 nistatin 97 penciclovir 98 terbinafină 97 tolciclat 98 tolnaftat 98 în oftalmologie 98-100 în conjunctivită 99 în conjunctivită neonatală 99 în dacriocistită 99-100 în ulcere corneene 100 bacteriene 100 fungică 100
În orgheț 100, în trahom 99, în otorinolaringologie 100-101, în otita medie cronică 100-101, în otita externă 101. Antifungice 97. Antimicrobiene. *Vezi* denumirile specifice. Antimonat de metilglucamină **164-165,** Artemisinină și derivați **165-166** , Atazanavir **166-167,** Azitromicină **167-168,** AZT. *Vezi* Zidovudină, Aztreonam **168-170.**

## B.

Bacili Gram-pozitivi 104 Bacterii, clasificare 103-104 Bacili Gram-negativi 103-104 Bacili Gram-pozitivi 104
Bacterii intracelulare obligatorii 104 Cocobacili Gram-negativi 104 Coci Gram-negativi 103 Coci Gram-pozitivi 103 Spirochete 104
Bacitracină 94
BCG 20
Benzonidazol **170**
Biofilme 111

## C.

Cambendazol **170-171**
Cancroide 81
Candidíase 81
Carbapenêmicos 127
Caspofungina **171-172**
Caxumba 39
Cefaclor **172-173** Cefadroxil **173-174** Cefalexina **174-175**
Cefalosporinas 112, 124
de primeira geração 125 de quarta geração 126 de segunda geração 125
Cefalotina **175-176** Cefazolina **176-177** Cefepima **177-178**
Cefotaxima **178-179**
Cefoxitina **179-180**
Ceftazidima **180-181**
Ceftriaxona **182-183**
Cefuroxima **183-184**
Cetoconazol **184-185**

Cetolidei 131
*Chlamidia* 81
Ciclopirox olamină 97
Ciclosserină **185-186**
Cidofovir 141, **186-187**
Ciprofloxacină **187-188**
Cistite recurente 80
Citomegaloviroză 81
Claritromicină **189**
Clindamicina 94-95, **189-191**
Cliochinol 95
Cloranfenicol 95, 133-134, **191-192**
Clorhidrat de tetraciclină. *Vezi* Tetraciclină.
Clorochină **192-193**
Coci Gram-negativi 103
Coci Gram-pozitivi 103
Holeră 81-82
Colistina 130, **193-194**
Complex stabil de amfotericină B și sulfat de colesterol 1:1. Vezi dispersia coloidală de amfotericină B.
Concentrație bactericidă minimă (MBC) 110
Concentrație inhibitorie minimă (CMI) 110
Conjunctivită 99
Tuse convulsivă 29, 82
Cornee, ulcere 100
Cotrimoxazol. *Vezi* Sulfametoxazol + trimetoprim
Criptococoză 82

## D.

Dacriocistită 99
Dapsonă **195**
DDC. *Vezi* Zalcitabină.
DDL *Vezi* Didanozină
Deoxicolat. *Vezi* Amfotericină B.
Dicloroacetamidă **195-196**
Didanozină **196-197**
Dietilcarbamazină **197**
Difterie 82
Boala meningococică 79-80
Doxiciclină **197-199**
D4T. *Vezi* Stavudină

## ŞI

Efavirenz **199-200**
Emetină **200**
Endocardită bacteriană 77-79
Enfuvirtidă **201**
Entricitabină 142
Echinocandine 138
Eritromicină 95, **201-203**
Spectinomicină **203**
Spiramicină **204** Spirochete 104 Stavudină **204-205** Streptococi din grupa B 82 Streptomicină **205-206** Etambutol **206-207**
Etionamidă **207-208**

## F

Fanciclovir 141, **208-209**
Febre amarela 38
Febră reumatică 79
Febră tifoidă 49
Fenoximetilpenicilină de potasiu. *Vezi* Penicilina V Fluconazol **209-210** Fluochinolone 113 Fomivirsen 141 Foscarnet 141 Fosfat de tetraciclină. *Vezi* Tetraciclină Fosfomicină 135 Fosfomicină trometamol **210-211** Ciuperci, clasificare 104, 105 Furazolidonă **211**

## G.

Ganciclovir 140-141, **211-212** Gatifloxacină **212 213** Gentamicină **214-215** Sarcină 65-70 Glicopeptide 113, 132 Gonoree 82 Sarcină și antimicrobiene 65 Gripă 37 Griseofulvină 139, **215-216** Grupe farmacologice 121-144 antibiotice 123-135 aminoglicozide 127-128 carbapeneme 127 cefalosporine 124-126 ketolide 131 cloramfenicol 133-134 fosfomicină 135 glicopeptide 132-133 lincosamide 131 macrolide 131 metenamină 135 monobactame 126 nitrofurantoină 135 nitroimidazoli 134-135 oxazolidinone 133 peniciline 123-124 polimixine 130 chinolone 128-130
rifamicine 132 tetracicline 134 tiamfenicol 133-134 antifungice 135-139 amfotericină B 136 echinocandine 138 griseofulvină 139 imidazoli 136-138 terbinafină 138-139 antiretrovirale 143-144 inhibitori de fuziune 144 inhibitori de protează 144 inhibitori de transcriptază inversă 143
analogi nucleozidici 143 analogi nucleotidici 143 analogi non-nucleozidici 143 antivirale 139-142
aciclovir 140 adefovir 142 amantadină 139 cidofovir 141 emtricitabină 142 famciclovir 141 fomivirsen 141 foscarnet 141-142 ganciclovir 140-141 lamivudină 142 oseltamivir 140 penciclovir 141 pleconaril 140 ribavirină 140 rimantadină 139 tenofovir 142 valaciclovir 140 valganciclovir 140-141 zanamivir 140 clasificare 121-122
prin efect asupra microorganismelor 122
prin mecanismul de acțiune 123 inhibarea sintezei proteinelor 123 inhibarea metabolică 123 membrana citoplasmatică 123 peretele celular 123 replicarea cromozomilor 123 de către microorganisme sensibile 121 prin originea antimicrobianului 122 concept 121 interferoni 142-143

# H

*Haemophilus influenzae* 32, 80 Hepatită 86
HBsAg 25
Vaccinul împotriva hepatitei A 44
Vaccinul împotriva hepatitei B 21
Herpes simplex 82-83
Hidrazidă. *Vezi* Izoniazidă .
HIV. Vezi Virusul imunodeficienței umane.
Hordeolum. 100 contraindicații. 15-16 convulsii. 17 la sugari prematuri. 16 status imunitar necunoscut sau îndoielnic. 15
Haemophilus influenzae tip b, hepatita 14, profilaxia post-expunere la bolile 18, 19, 25, 30, 50 imunodeficiențe 16-17 interschimbare de vaccinuri 13 interferență cu testul la tuberculină 13 laboratoare producătoare 12 locuri de aplicare 13 întreținere 12-13 în timpul alăptării 16 în timpul sarcinii 16 particularități ale vaccinului 20-52 antirabic 47-49
Dublu: difterie și tetanos 14, 26-31 febră galbenă 14, 38-39 febră tifoidă 49, 51-52
*Haemophilus influenzae* tip B 32-33
Hepatita A 14, 44-45
Hepatita B 14, 21-22
imunoglobulină umană G 45-47
imunoglobulină tetanică umană 31 32
imunoglobulină umană pentru hepatita B 23-24 gripă 37-38 meningococ 35-37
pneumococ 33-35

Idoxuridină 98
IDV Ver Indinavir
Imidazoli 97, 136
Imipenem-cilastin **216-217**
Imiquimod 98
Imunizări ale adolescenților 18 asplenie 17 doze întârziate sau omise 13 concepte 12

poliomielite 14, 24, 26
tríplice bacteriana: difteria, tétano e coqueluche 14, 26-31
tríplice viral: sarampo, caxumba e rubéola 14, 39-41
tuberculose (BCG) 14, 20-21
varicela 41 -42
varicela-zoster 42-44
precauções 15-16
reações adversas 15 sarampo 14
Imunodeficiências 16
Imunoglobulina G humana 45
Imunoglobulina humana antitetânica 31
Indinavir 218-219
Infecção penumocócica 80
Infecção urinária 80
Influenza 83
Inibidores da fusão 144
Inibidores da protease 144
Inibidores da transcriptase reversa 143
Interferon 142
Interferon alfa-2A **219-220**
Interferon alfa-2B **220-221**
Interferon alfa-2A peguilado **221**
Interferon alfa-2B peguilado **221**
Isoniazida **221-223**
Itraconazol **223-224**
Ivermectina **224**

## J
Jarish-Herxheimer, reação 254

## K
Kingella 104
*Klebsiella* 103

## L
Lactação 66, 71-76
Lamivudina 142, **225**
Leptospirose 83
Levamisol **225-226**
Levofloxacina **226-227**
Limeciclina **227-228**
Lincomicina **228-229**
Lincosaminas 131
Linezolida **229-230**
Lopinavir **230-231**

## M.
Macrolide 131
Mandelat. *Vezi* Methenamine MBC 110
Mebendazol **232**
Meflochină **232-233**
Meningococ 35, 79
Meropenem **233-234**
Metenamina 135, **234-235**
Metronidazol 95, **235-236**
MIC 110
Micobacterioses atípicas 84
Mieloma múltiplo 83
Minociclina **236-238**
Monobactâmicos 126
Mupirocina 95

## N
Nelfinavir **238**
Netilmicina **239-240**
Neutropenia 83
Nevirapina **240-241**
Niclosamida 241
Nistatina 97
Nitrofurantoína 135, **241-242**
Nitrofurazona 95
Nitroimidazólicos 134
Norfloxacina **242-243**
Nucleosídeos, análogos 143

## 0
Ofloxacina **243-245**
Oseltamivir 140, **245**
Otite 101
Oxacilina 124, **245-246**
Oxamniquina **246-247**
Oxazolidinonas 133
Oxipirantel **247**
Oxitetraciclina **247-248**

## P
Pamoato de pirantel **249**
PAS. *Ver* Ácido para-aminossalicílico
Pefloxacina **249-250**
Penciclovir 141
Peniclinas 123-124
Penicilina G benzatina **250-251**
Penicilina G cristalina **251-252**
Penicilina G procaína **253**
Penicilina **V 252-253**
Pentamidina **254**
Peritonite bacteriana espontânea 84
Peróxido de benzoíla 96
Piperacilina + tazobactam **254-255**
Piperazina **255-256**
Pirazinamida **256-257**
Pirimetamina **257-258**

Pleconaril 140
Pneumococul 33
*Pneumocystis carinii* 83-84 Polimixină B 96, **258-259** Polimixină E. *Vezi* Colistină
Polimixine 130
Vaccin antipolio 24 Praziquantel **259-260**
Primaquina **260**
Profilaxie. *Vezi* Antibiotice, profilaxie.

## Î

Chinină **260-261**
Chinolone 128

## R

Furia 47
Rezistență bacteriană 109-116
conceptul 110
costă 115
mecanisme 110-114
captarea sau sechestrarea antimicrobianului 111 efluxul antimicrobianului 111 formarea biofilmului 111 inactivarea antimicrobianului 111 modificarea țintei 111 noi căi metabolice 111 reducerea permeabilității perete celular 111
Prescrierea antimicrobienelor pentru a minimiza rezistența 115-116 Ribavirină 140, **261-262**
Rifampicină 96, 132, **262-263**
Rifampicină **263-264**
Rimantadina 139
Ritonavir **265-266**
Roxitromicină **266**
Rubeolă 39

## S

Saquinavir **267**
Rujeolă 18, 39
Secnidazol **268**
Sifilis 85
Sulfadiazină **268-269**
Sulfadiazină de argint 96 Sulfadoxină + pirimetamină **269-270** Sulfametoxazol + trimetoprim **270-272**
Teclozan. *Vezi* Dicloroacetamidă
Teicoplanină 132, **272-273**
Tenofovir 142, **273-274**
Terbinafină 97, 138-139, **274-275**
Terizidonă **275-276**
Tetanos 14, 30
Tetraciclină 96, 134, **276-277**
Tetramisol **225**
Tiabendazol **277-278**
Tiafenicon 133-134, **278-279**
Ticarcilină + acid clavulanic **279-280**
Tinidazol **280**
Tioacetazonă **280-281**
Tobramicină **281-282**
Tolciclat 98
Tolnaftatul 98
Toxoplasmoză 84
Tracom 99
Tuberculoză 20 3TC. *Vezi* Lamivudină

## U

Uretrita 81
Utilizare topică. *Vezi* Antibiotice, utilizare topică.

## V.

Vaccinuri. *Vezi* Imunizări .
Valaciclovir 140, **282-283**
Valganciclovir 140
Vancomicină **283-284**
Varicelă 41, 85
Varicelă-zoster 42
Viruși, clasificare 104-107
Virusul imunodeficienței umane 85-86
Virusul sincițial respirator 87
Voriconazol **284-286**
VZIG 19

## V

Wangiella 105

## X

Xantine 171
Sirop 265, 286
Xenodiagnostic 170
Xerostomie 215, 286

## Y

*Yersinia* 103

## Z

Zalcitabină **286-287**
Zanamivir 140
Zidovudină **287-288**

## T.

În cazurile de imunosupresie, cum ar fi leziuni percutanate sau mucoase, se administrează 2 doze de HBIG la un interval de 30 de zile.

aplicar em até 14 dias; nos outros tipos de exposição, em até 7 dias. No pós-TMO com

* Vaccin împotriva hepatitei B: intramuscular, în 3 doze pentru persoanele nevaccinate (0, 1 și 6 luni) sau pentru actualizarea schemei de vaccinare pentru cei cu o schemă incompletă.